

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.12.021

# 肠内营养治疗对重症脑卒中患者炎症应激程度的影响 及肠道菌群失调的影响因素\*

席俊男 毋少华 薛惠元 冯松松 王娟 陈丽薇<sup>△</sup>

(河南科技大学附属黄河医院神经内科 河南 三门峡 472000)

**摘要 目的:**分析肠内营养治疗对重症脑卒中患者炎症应激程度的影响及肠道菌群失调的影响因素。**方法:**选择自2022年1月至2023年5月收治的82例重症脑卒中患者,分为对照组和观察组,各41例。对照组予以常规治疗,观察组加用肠内营养治疗。比较两组治疗前后的炎症反应指标、应激反应指标、APACHE II评分、GCS评分,使用因素分析发生肠道菌群失调的影响因素。**结果:**治疗后,与对照组比较,观察组C-反应蛋白(hs-CRP)、白介素-2(IL-2)、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、去甲肾上腺素(NE)、皮质醇(COR)及APACHE II评分表达水平低,对氧磷酶-1(PON-1)、谷胱甘肽过氧化(GSH-Px)、GCS评分高( $P<0.05$ );经因素分析,内毒素、高血压和糖尿病均是重症脑卒中患者发生肠道菌群失调的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论:**肠内营养治疗能有效降低重症脑卒中患者的炎症应激程度,进而增加患者的临床获益,而患者发生肠道菌群失调与高血压、糖尿病和高水平内毒素有关。

**关键词:**重症脑卒中;肠内营养;炎症;应激;肠道菌群失调;影响因素

**中图分类号:**R743;R459.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)12-2310-04

## Effects of Enteral Nutrition on Inflammatory Stress and the Influencing Factors of Intestinal Flora Disorder in Patients with Severe Stroke\*

XI Jun-nan, WU Shao-hua, XUE Hui-yuan, FENG Song-song, WANG Juan, CHEN Li-wei<sup>△</sup>

(Department of Neurology, Yellow River Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Sanmenxia, Henan, 472000, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the effects of enteral nutrition on inflammatory stress and the influencing factors of intestinal flora disorder in patients with severe stroke. **Methods:** 82 severe stroke patients admitted from January 2022 to May 2023 were divided into control group and observation group, 41 each. The control group was treated with conventional treatment, and the observation group was treated with enteral nutrition. Comparison of inflammatory response index, stress response index, APACHE II score, and GCS score before and after treatment, and analyze factors influencing the occurrence of intestinal dysbiosis. **Results:** Post-treatment, compared with the matched group: C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-2 (IL-2), IL-6, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), noradrenaline (NE), cortisol (COR) and APACHE II score, alpha-1, glutathione, GSH-1 (GSH-Px), GCS score ( $P<0.05$ ); by factor analysis, endotoxin, hypertension and diabetes were independent risk factors for intestinal dysfunction in severe stroke patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Enteral nutrition therapy can effectively reduce the degree of inflammatory stress in patients with severe stroke, and then increase the clinical benefit of patients, and the occurrence of intestinal flora imbalance in patients is related to hypertension, diabetes and high levels of endotoxin.

**Key words:** Severe stroke; Enteral nutrition; Inflammation; Stress; Intestinal flora disorder; Influencing factor

**Chinese Library Classification(CLC):** R743; R459.3 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)12-2310-04

### 前言

脑卒中是指多种原因导致脑血管损伤、脑组织坏死,引起一系列症状的脑疾病,发病率和死亡率均较高<sup>[1]</sup>。对于重症脑卒中,病情更为凶险、进展迅速,极大地威胁患者的生命健康。尽管近年来重症脑卒中的救治水平不断提高,但患者的整体治疗效果仍有很大进步空间,需要进一步改进治疗方案<sup>[2,3]</sup>。越来越多的证据表明,在重症脑卒中发病早期,患者存在吞咽困难或

意识障碍,加上消化功能较差、神经功能异常,导致患者极大地丧失自主饮食能力<sup>[4]</sup>。与此同时,重症脑卒中患者机体存在不同程度的炎症应激反应,继发胃肠道功能紊乱,增大患者发生营养不良的风险<sup>[5]</sup>。对此,及早对重症脑卒中患者开展肠内营养治疗,具有重要的临床意义。然而肠内营养治疗对重症脑卒中的疗效如何,能否有效降低患者机体的炎症应激程度,有待明确,相关研究较少。与此同时,一些研究表明,重症脑卒中患者在接受肠内营养治疗期间,发生肠道菌群失调是影响其治疗效果及

\* 基金项目:河南省科技厅科研计划项目(1923289)

作者简介:席俊男(1985-),男,本科,主治医师,研究方向:神经内科脑血管病或介入,E-mail:sun2023126@163.com

△ 通讯作者:陈丽薇(1979-),女,本科,副主任医师,研究方向:脑血管疾病、神经介入,E-mail:sun2023126@163.com

(收稿日期:2023-10-07 接受日期:2023-10-31)

预后的重要因素<sup>[6-8]</sup>。然而重症脑卒中患者发生肠道菌群失调的原因,较为复杂,明确其影响因素,有助于肠道菌群失调的防治,提高肠内营养治疗效果。对此,本研究目的在于分析肠内营养治疗对重症脑卒中患者炎症应激程度的影响及肠道菌群失调的影响因素。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择自 2022 年 1 月至 2023 年 5 月收治 82 例重症脑卒中患者。纳入标准:(1)年龄 18-80 岁;(2)颅脑 CT、MRI 等影像学检查支持脑卒中的诊断<sup>[9]</sup>,存在出血性或缺血性病灶;(3)GCS 评分 $\leq 12$ 分、APACHE II 评分 $\geq 10$ 分,病情处于稳定状态;(4)患者及(或)家属知悉研究内容,配合诊治和随访。排除标准:(1)合并营养不良、严重的肝、肾、心功能障碍者;(2)在发病前机体存在肠道菌群失调者;(3)有肠内营养治疗的禁忌证者;(4)有胃肠道手术史者。

分为对照组、观察组,各 41 例。对照组男 24 例、女 17 例;平均年龄(65.83 $\pm$  5.38)岁;平均体重指数(23.86 $\pm$  1.27)kg/m<sup>2</sup>;观察组男 25 例、女 16 例;平均年龄(66.12 $\pm$  5.43)岁;平均体重指数(23.12 $\pm$  1.19)kg/m<sup>2</sup>。两组资料比较无差异均( $P > 0.05$ )。符合医学伦理。

### 1.2 治疗方法

对照组予以常规治疗,如密切监测生命体征、积极控制血压、血糖和血脂,维持电解质平衡,使用神经保护类药物、改善脑血管循环类药物;观察组在对照组治疗的基础上,加用肠内营养治疗,具体如下:经鼻胃管泵入肠内营养混悬液

(纽迪希亚制药(无锡),H20010284),根据患者的体重及公式 20-25 kcal/kg, 确定肠内营养混悬液的剂量,初始滴速控制在 20-30 mL/h,密切观察且确保患者没有出现严重的反流、腹胀等胃肠道症状时,逐渐增大滴速,直至增大至 60-80 mL/h;根据患者的消化吸收、耐受情况及胃残留量,逐渐增加肠内营养混悬液的用量,维持治疗 10 d。

### 1.3 观察指标

比较两组治疗前后的炎症反应指标 [C- 反应蛋白 (hs-CRP)、白介素 -2(IL-2)、IL-6、肿瘤坏死因子 - $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]、应激反应指标[去甲肾上腺素(NE)、皮质醇(COR)、对氧磷酶 -1(PON-1)、谷胱甘肽过氧化(GSH-Px)]、急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II)评分、格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分,其中 APACHE II 评分范围 0-71 分,评分越高,说明病情越严重;GCS 评分范围 3-15 分,评分越低,说明意识越差<sup>[10]</sup>。通过粪便检查细菌总数及革兰阴性杆菌、革兰阳性杆菌的数量,判断是否存在肠道菌群失调,使用因素分析发生肠道菌群失调的因素。

### 1.4 数据处理

采用 SPSS22.0, 计量资料比较使用 t 检验;计数资料比较使用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 hs-CRP、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 表达水平比较

与对照组相比, 观察组治疗后 hs-CRP、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  水平低( $P < 0.05$ );见表 1。

表 1 hs-CRP、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  表达水平比较

Table 1 Comparison of the expression levels of hs-CRP, IL-2, IL-6, and TNF- $\alpha$

Groups		hs-CRP(mg/L)	IL-2(pg/L)	IL-6(pg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
Matched group	Pretherapy	55.83 $\pm$ 7.12	13.52 $\pm$ 3.58	6.69 $\pm$ 1.54	50.47 $\pm$ 5.87
	Post-treatment	24.58 $\pm$ 4.71	9.87 $\pm$ 2.15	4.57 $\pm$ 1.07	16.74 $\pm$ 3.83
Observation group	Pretherapy	56.95 $\pm$ 7.23	14.01 $\pm$ 3.64	6.71 $\pm$ 1.49	49.89 $\pm$ 6.12
	Post-treatment	14.16 $\pm$ 2.28	6.53 $\pm$ 1.07	3.23 $\pm$ 0.46	7.45 $\pm$ 1.25

### 2.2 NE、COR、PON-1、GSH-Px 表达水平比较

与对照组相比, 观察组治疗后 NE、COR 低, PON-1、

GSH-Px 高, ( $P < 0.05$ );见表 2。

表 2 NE、COR、PON-1、GSH-Px 表达水平比较

Table 2 Comparison of NE, COR, PON-1, and GSH-Px expression levels

Groups		NE(ng/mL)	COR(ng/mL)	PON-1(pg/mL)	GSH-Px(ng/mL)
Matched group	Pretherapy	81.25 $\pm$ 8.76	246.53 $\pm$ 32.58	135.62 $\pm$ 13.47	256.36 $\pm$ 40.12
	Post-treatment	66.53 $\pm$ 9.52	220.12 $\pm$ 28.71	160.49 $\pm$ 16.92	312.08 $\pm$ 65.84
Observation group	Pretherapy	80.76 $\pm$ 9.12	248.69 $\pm$ 33.45	137.04 $\pm$ 14.13	260.15 $\pm$ 38.97
	Post-treatment	53.67 $\pm$ 4.82	201.08 $\pm$ 22.16	223.52 $\pm$ 25.87	435.71 $\pm$ 85.33

### 2.3 APACHE II 评分、GCS 评分比较

与对照组相比,观察组治疗后 APACHE II 评分低, GCS 评分高( $P < 0.05$ );见表 3。

### 2.4 重症脑卒中患者发生肠道菌群失调影响因素的单因素分析

在 82 例重症脑卒中患者中, 发生肠道菌群失调 31 例,占 37.80%;经单因素分析,重症脑卒中患者发生肠道菌群失调可

能与年龄、体重指数、内毒素、使用血管活性药物、使用质子泵抑制剂、高血压、糖尿病有关( $P<0.05$ );数据见表 4。

表 3 APACHE II 评分、GCS 评分比较(分)

Table 3 Comparison of APACHE II score and GCS score (score)

Groups		APACHE II Score	GCS Score
Matched group	Pretherapy	23.08± 4.89	10.18± 1.20
	Post-treatment	12.45± 2.06	12.09± 0.45
Observation group	Pretherapy	22.97± 5.01	10.20± 1.19
	Post-treatment	8.12± 1.53	13.68± 0.56

表 4 单因素分析

Table 4 Univariate analysis

Factor	Parenteral dysbiosis group (51 cases)	Intestinal microflora dysbiosis group (32 cases)	Statistical value	P
Male patients [n (%)]	30(58.82)	19(59.38)	0.532	0.467
Age (year)	63.07± 3.84	69.86± 5.32	12.435	0.000
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.16± 1.45	24.56± 1.78	5.638	0.013
Endotoxin (EU / mL)	0.13± 0.05	0.28± 0.08	11.469	0.000
White blood cell count (× 10 <sup>9</sup> /L)	11.82± 2.45	11.92± 3.25	0.362	0.637
Platelet count (× 10 <sup>9</sup> /L)	203.69± 13.98	205.31± 14.52	0.124	0.875
Use of vasoactive drugs [n (%)]	11(21.57)	13(40.63)	7.968	0.000
Using a proton pump inhibitor [n (%)]	16(31.37)	21(65.63)	13.469	0.000
Use of antibiotics [n (%)]	15(29.41)	10(31.25)	0.316	0.675
Hypertension [n (%)]	35(68.63)	26(81.25)	16.482	0.000
Diabetes mellitus [n (%)]	13(25.49)	15(46.88)	14.231	0.000
Coronary heart disease [n (%)]	15(29.41)	9(28.13)	0.692	0.307
Smoke [n(%)]	12(23.53)	11(34.38)	0.457	0.542
Drink [n(%)]	13(25.49)	12(37.50)	0.518	0.471

2.5 重症脑卒中患者发生肠道菌群失调影响因素的多因素 Logistic 回归分析

内毒素、高血压和糖尿病均是重症脑卒中患者发生肠道菌群失调的影响因素( $P<0.05$ );数据见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis

Factor	B	SE	Wald	P	OR	95.0%CI
Endotoxin	0.651	0.125	24.781	0.000	1.568	1.256-3.058
Hypertension	0.513	0.223	5.625	0.000	1.625	1.023-2.997
Diabetes	0.405	0.036	325.69	0.000	1.341	1.012-1.584

3 讨论

重症脑卒中患者往往存在意识障碍、肢体运动功能缺失、胃瘫等，导致患者在疾病发展初期出现吞咽和消化功能减弱，影响进食<sup>[11]</sup>。与此同时，重症脑卒中患者由于炎症和应激反应，使机体处于负氮平衡状态，加上进食减少，面临营养不良的风险显著增大<sup>[12]</sup>。国内外研究表明，重症脑卒中患者营养不良是导致其免疫功能降低、延缓神经功能恢复的重要因素<sup>[13,14]</sup>。由此可见，加强营养支持对于促进重症脑卒中病情转归极其重要。

尽管经静脉营养支持可以有效地纠正重症脑卒中患者的营养不良状况，但其风险亦不容忽视，尤其是引发的并发症可能加剧患者的病情。越来越多的证据表明，肠内营养治疗更加契合重症脑卒中患者的治疗需求，在提供营养物质和维持机体正氮平衡上更具有优势<sup>[15-17]</sup>。在本研究中，观察组在常规治疗的基础上，加用肠内营养治疗，结果显示：观察组治疗后 APACHE II 评分低于对照组，GCS 评分高于对照组，与董桂花<sup>[18]</sup>等的研究结果相符，提示肠内营养治疗重症脑卒中，有助于缓解病情、促进病情转归和改善患者的意识。出现上述结果的原因，考虑在

于肠内营养治疗能够保证患者的营养供应,改善营养状态,为重症脑卒中的康复创造有利条件。

近年来,一些研究显示,重症脑卒中可导致患者机体发生严重的应激反应,影响病情进展<sup>[19,20]</sup>。也有研究指出,炎症因子是诱导重症脑卒中患者机体发生应激反应的重要原因<sup>[21]</sup>。由此认为,重症脑卒中患者处于负氮平衡状态,很可能与机体发生炎症和应激反应密切相关,通过加强蛋白质-热量供应,有助于降低重症脑卒中患者机体炎症和应激反应程度,具有重要的临床意义。然而肠内营养治疗对重症脑卒中患者炎症应激程度的影响如何,尚未十分清楚,相关研究鲜有报道。本研究发现,与对照组相比,观察组治疗后 hs-CRP、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  水平低,与 Yuan<sup>[22]</sup>等研究表明肠内营养治疗可改善重症脑卒中患者的免疫功能,缓解炎症反应的这一观点相符,这可能与肠内营养治疗促进胃肠道蠕动、增加胃肠道的血液灌注,诱导大量免疫球蛋白的释放,提高免疫功能,缓解炎症反应。另外,相关研究表明,重症脑卒中病情及过度激活的炎症反应对患者机体而言均是强烈的应激源<sup>[23]</sup>。鉴于肠内营养治疗有助于拮抗重症脑卒中病情进展和减轻机体炎症反应,故有理由推测,肠内营养治疗可减轻应激反应,加快病情康复。与对照组相比,观察组治疗后 NE、COR 低, PON-1、GSH-Px 高,亦说明了肠内营养治疗重症脑卒中,可减轻患者机体的应激反应。

在重症脑卒中治疗过程中,患者始终面临着肠道菌群失调的风险,影响胃肠功能<sup>[24]</sup>。关于重症脑卒中与肠道菌群失调的关系,罗雅尹<sup>[25]</sup>等研究认为,重症脑卒中患者继发肠道菌群失调,可导致神经炎症,影响认知功能。然而重症脑卒中患者发生肠道菌群失调的原因,尚未十分清楚,明确患者发生肠道菌群失调的危险因素,具有重要的临床意义。从本研究表 4 结果可知,重症脑卒中患者发生肠道菌群失调可能与年龄、体重指数、内毒素、使用血管活性药物、使用质子泵抑制剂、高血压、糖尿病有关( $P<0.05$ );提示重症脑卒中患者发生肠道菌群失调与多种因素有关,很可能是多因素、多机制共同作用的结果。然而更多的研究显示,内毒素、高血糖、高血压是导致重症脑卒中患者发生肠道菌群失调的重要因素<sup>[26]</sup>。多因素 Logistic 回归分析显示:内毒素、高血压和糖尿病是重症脑卒中患者发生肠道菌群失调影响因素( $P<0.05$ ),与既往研究结果相符。出现上述结果的原因,考虑如下:(1)内毒素作为肠道菌群代谢的产物,血清内毒素水平升高,预示着肠道菌群失调发生;(2)高血压和高血糖减少了患者肠道菌群的数量、降低了肠道菌群的丰富度和均匀分布程度。

综上所述,肠内营养治疗能有效降低重症脑卒中患者的炎症应激程度,进而增加患者的临床获益,而患者发生肠道菌群失调与内毒素、高血压和糖尿病有关。由于本研究规模较小,样本量不多,缺乏长期随访数据,导致研究结果不可避免地存在偏倚,有待日后采取大规模前瞻性对照研究,深入分析肠内营养治疗对重症脑卒中患者远期预后的影响,明确重症脑卒中患者发生肠道菌群失调的危险因素对制定肠内营养治疗方案的指导意义,以进一步提高重症脑卒中的治疗质量。

#### 参考文献(References)

[1] Zhao J, Zeng Z, Yu J, et al. Effect of main family caregiver's anxiety and depression on mortality of patients with moderate-severe stroke [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2747.

[2] Gittins M, Lobo Chaves MA, Vail A, et al. Does stroke-associated pneumonia play an important role on risk of in-hospital mortality associated with severe stroke? A four-way decomposition analysis of a national cohort of stroke patients [J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(9): 1092-1101.

[3] Bonkhoff AK, RübSamen N, Grefkes C, et al. Development and Validation of Prediction Models for Severe Complications After Acute Ischemic Stroke: A Study Based on the Stroke Registry of Northwestern Germany[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(6): e023175.

[4] Nishioka S, Fujishima I, Kishima M, et al. Association of Existence of Sarcopenia and Poor Recovery of Swallowing Function in Post-Stroke Patients with Severe Deglutition Disorder: A Multicenter Cohort Study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 4115.

[5] Peh A, O'Donnell JA, Broughton BRS, et al. Gut Microbiota and Their Metabolites in Stroke: A Double-Edged Sword [J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1788-1801.

[6] Díaz-Marugan L, Gallizioli M, Márquez-Kisinousky L, et al. Poststroke Lung Infection by Opportunistic Commensal Bacteria Is Not Mediated by Their Expansion in the Gut Microbiota [J]. *Stroke*, 2023, 54(7): 1875-1887.

[7] Qin L, Zhang XX, Jin X, et al. The Effect of Acupuncture on Enteral Nutrition and Gastrointestinal Dynamics in Patients Who Have Suffered a Severe Stroke [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2022, 19(3): 275-281.

[8] Mao HZ, Xiong FT, Hu M, et al. Effects of enteral nutrition semi-curing feeding on nutritional diarrhoea improvement in the patients with severe stroke [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2022, 123(3): 214-217.

[9] Vinding NE, Kristensen SL, Rørth R, et al. Ischemic Stroke Severity and Mortality in Patients With and Without Atrial Fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(4): e022638.

[10] 柴玉梅, 薛瑶, 师仰宏, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 A-FABP、CXCL12 水平变化及临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(24): 2643-2646.

[11] Koton S, Patole S, Carlson JM, et al. Methods for stroke severity assessment by chart review in the Atherosclerosis Risk in Communities study[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 12338.

[12] Zahuranec DB, Creutzfeldt CJ. Surviving Severe Stroke-Our Next Big Challenge: Clinical Commentary on "The 'Less Than' Life?" [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2020, 13(12): e007523.

[13] Zhao J, Yuan F, Song C, et al. Safety and efficacy of three enteral feeding strategies in patients with severe stroke in China (OPENS): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(4): 319-328.

[14] 李君卓, 杨雯, 刘光维, 等. 老年重症脑卒中患者营养不良风险列线图预测模型的构建及验证[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(5): 28-32.

[15] Qin L, Zhang XX, Jin X, et al. The Effect of Acupuncture on Enteral Nutrition and Gastrointestinal Dynamics in Patients Who Have Suffered a Severe Stroke [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2022, 19(3): 275-281.

[16] Ikenouchi H, Nozue K, Yamaguchi S, et al. Enteral tube nutrition for geriatric post-stroke dysphagia evaluation (ENGE) score to evaluate the risk of dysphagia after acute ischemic stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2023, 455(17): 122801.

- meta-analysis[J]. *Lasers Med Sci*, 2023, 38(1): 32.
- [9] Gozneli R, Sendurur T. Er:YAG laser lithium disilicate crown removal: removal time and pulpal temperature change[J]. *Lasers Med Sci*, 2023, 38(1): 164.
- [10] 朱佩娅,罗晓敏,王菁.微研磨联合 ICON 渗透树脂治疗氟斑牙患者持续 2 年随访研究[J].*中国地方病防治*, 2022, 37(2): 161-162.
- [11] 李迎梅,寇鹏,陈雨昕,等.光学相干成像无创检测不同漂白方法对釉质白斑治疗效果的实验研究[J].*口腔医学*, 2023, 43(3): 217-221.
- [12] 赵是民,赖光云,寿雨薇,等.4 种封闭材料对树脂充填体边缘微渗漏影响的体外研究[J].*口腔材料器械杂志*, 2021, 30(2): 68-7396.
- [13] 张迪,李敏,刘进.渗透树脂对漂白后牙釉质表面结构、显微硬度及颜色的影响[J].*中华口腔医学杂志*, 2022, 57(5): 509-515.
- [14] Blanchet I, Camoin A, Tardieu C, et al. Microabrasion in the management of enamel discolorations in paediatric dentistry: a systematic review[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2023, 47(1): 17-26.
- [15] Sun WJ, Feng SY, Zhang H, et al. Effect of 2 bleaching therapies on decoloring of stained dental fluorosis [J]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 2018, 27(2): 195-199.
- [16] Golež A, Ovsenik M, Cankar K. The effect of orthodontic tooth movement on the sensitivity of dental pulp: A systematic review and meta-analysis[J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e14621.
- [17] Campos LA, Campos JADB, Marôco J, et al. Aesthetic dental treatment, orofacial appearance, and life satisfaction of Finnish and Brazilian adults[J]. *PLoS One*, 2023, 18(6): e0287235.
- [18] Thilakarathne BKG, Ekanayake L, Schensul JJ, et al. Impact of dental fluorosis on the oral health related quality of life of adolescents in an endemic area[J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2023, 13(3): 448-452.
- [19] Rojanaworarit C, Orellana S, Siramahamongkol A, et al. The Protective Effect of Breastfeeding on Dental Fluorosis Among Children in Rural Fluoride-Endemic Areas[J]. *Breastfeed Med*, 2023, 18(7): 540-548.
- [20] Thilakarathne BKG, Ekanayake L, Schensul S. Toothbrushing practices as risk factors for dental fluorosis in an area with varying fluoride levels in drinking water [J]. *Community Dent Health*, 2023, 40(2): 92-96.
- [21] Wongkhuenkaew R, Auephanwiriyakul S, Theera-Umpon N, et al. Fuzzy K-Nearest Neighbor Based Dental Fluorosis Classification Using Multi-Prototype Unsupervised Possibilistic Fuzzy Clustering via Cuckoo Search Algorithm [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(4): 3394.
- [22] Wang C, Wang J, Fan J, et al. Prevalence and risk factors of dental fluorosis among children aged 8-12 years in Shandong province of China[J]. *Int J Environ Health Res*, 2023, 15(3): 1-11.
- [23] Kassem TF, Fadhil Z, Anderson M. Extended caries prevention programme with biannual application of fluoride varnish for toddlers: prevalence of dental fluorosis at ages 7-9 years and associated factors [J]. *Acta Odontol Scand*, 2023, 81(5): 368-373.
- [24] Zhu H, Tao HH, Wei M, et al. Effects of different frequencies of Er: YAG laser on the bonding properties of zirconia ceramic [J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 38(1): 4.
- [25] Golob Deeb J, Reddy N, Kitten T, et al. Viability of bacteria associated with root caries after Nd:YAG laser application in combination with various antimicrobial agents: An in vitro study[J]. *Dent Med Probl*, 2023, 20(1): 2221-2224.
- [26] 孙红蕾,齐凤娜,程瑞卿.ICON 渗透树脂修复氟斑牙后持续 1 年的随访[J].*中国组织工程研究*, 2022, 26(34): 5419-5424.
- [27] Alkudhairy F, Neiva GF. Effect of Er, Cr: YSGG, Nd: YAG, and diode laser against different photosensitizers on tensile and shear bond strength of bonded composite to caries affected dentin [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(18): 8350-8359.
- [28] Kınay Taran P, Kara Ö. Prevention efficacy of dentin tubule sealing with Nd:YAG laser against tooth discoloration induced by vital pulp treatment[J]. *Int J Paediatr Dent*, 2023, 30(3): 1143-1146.
- [29] Shah Y, Deshpande A, Jain A, et al. Effectiveness of resin infiltration (ICON) and microabrasion-remineralization technique with two remineralizing agents (Tooth Mousse and Toothmin) on permanent incisor hypoplasia-A randomized clinical trial [J]. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 2023, 41(3): 204-215.
- [30] Qibi LH, Hasan LA, Dewachi Z. Influence of resin infiltration pretreatment on the microleakage under orthodontic bracket (an in vitro study)[J]. *J Orthod Sci*, 2023, 12(9): 43.

(上接第 2313 页)

- [17] Comer AR, Williams LS, Bartlett SL, et al. Medical decision making about long-term artificial nutrition after severe stroke: a case report [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7): 8484-8489.
- [18] 董桂花. 益生菌活菌制剂联合肠内营养治疗重症脑卒中患者的临床效果观察[J].*中国药物与临床*, 2020, 20(10): 1687-1688.
- [19] 林丹,郭春妮,王文菊,等.缺血性脑卒中合并颈动脉粥样硬化患者血清胆红素、LDL 及氧化应激指标的变化及意义[J].*中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(2): 179-182.
- [20] Tang WK, Wang L, F Tsoi KK, et al. Post-Traumatic Stress Disorder after Stroke: A Systematic Review [J]. *Neurol India*, 2022, 70(5): 1887-1895.
- [21] 史颖,金鑫,袁蓓,等.益生菌联合早期肠内营养对合并应激性高血糖的重症脑卒中患者血糖调控及预后的影响[J].*中国微生态学杂志*, 2021, 33(5): 548-552.
- [22] Yuan T, Zeng G, Yang Q, et al. The effects of total enteral nutrition via nasal feeding and percutaneous radiologic gastrostomy in patients with dysphagia following a cerebral infarction [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 6352-6361.
- [23] 张巧莲,李双英,孙艳,等.氧化应激与缺血性脑卒中神经功能评分及神经功能恢复的相关性研究[J].*现代医学*, 2019, 47(3): 287-291.
- [24] Zhu W, Romano KA, Li L, et al. Gut microbes impact stroke severity via the trimethylamine N-oxide pathway[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(7): 1199-1208.e5.
- [25] 罗雅尹,宋春莉,王哲,韩杰.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.
- [26] Kang Y, Yang Y, Wang J, et al. Correlation between Intestinal Flora and Serum Inflammatory Factors in Post-stroke Depression in Ischemic Stroke [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 31(10): 1224-1227.