

·临床研究·

干预肠道菌群联合序贯治疗对缺血性脑卒中患者神经功能的影响

赵爱云, 杨 勇, 罗 云, 彭智芳, 王丽衡, 舒 画

(上海市松江区泗泾医院神经内科, 上海 201601)

摘要:目的 探讨干预肠道菌群联合序贯治疗对缺血性脑卒中患者神经功能的影响。方法 选取 2020 年 1 月-2021 年 6 月我院收治的 200 例急性缺血性脑卒中住院患者,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 100 例。对照组采用常规治疗,治疗组在对照组基础上联合酪酸梭菌活菌片治疗,比较两组治疗前及治疗后第 7、14、28 天神经功能缺损评分(NIHSS)和日常生活能力评分(ADL)、临床疗效、不良反应和治疗 14 d 后脑梗死灶变化。结果 两组治疗后第 7、14、28 天 NIHSS 评分和 ADL 评分均优于治疗前,且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组总有效率和显效率分别为 98.00%和 94.00%,均高于对照组的 86.00%和 83.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均无不良反应发生,且治疗组治疗 14 d 后脑 CT 显示脑水肿明显消退,无脑出血发生。结论 酪酸梭菌活菌片治疗急性缺血性脑卒中疗效确切,可改善患者神经功能,提高日常生活能力,有效性及安全性良好。

关键词:缺血性脑卒中;肠道菌群;酪酸梭菌活菌片;神经功能缺损;日常生活能力

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.02.033

文章编号:1006-1959(2022)02-0133-04

Effect of Intervention of Intestinal Flora Combined with Sequential Therapy on Neurological Function in Patients with Ischemic Stroke

ZHAO Ai-yun, YANG Yong, LUO Yun, PENG Zhi-fang, WANG Li-heng, SHU Hua

(Department Of Neurology, Sijing Hospital of Songjiang District, Shanghai 201601, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of intervention of intestinal flora combined with sequential therapy on neurological function in patients with ischemic stroke. **Methods** A total of 200 patients with acute ischemic stroke admitted to our hospital from January 2020 to June 2021 were randomly divided into treatment group and control group, with 100 cases in each group. The control group was treated with routine treatment, and the treatment group was treated with Clostridium butyricum viable tablets on the basis of the control group. The neurological deficit score (NIHSS) and daily living ability score (ADL), clinical efficacy, adverse reactions and changes of cerebral infarction lesions after 14 days of treatment were compared between the two groups before treatment and 7, 14 and 28 days after treatment. **Results** The NIHSS score and ADL score of the two groups at 7, 14 and 28 days after treatment were better than those before treatment, and the treatment group was better than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total effective rate and markedly effective rate of the treatment group were 98.00% and 94.00%, respectively, which were higher than 86.00% and 83.00% of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Two groups of patients had no adverse reactions, and the treatment group 14 days after brain CT showed cerebral edema subsided significantly, no cerebral hemorrhage. **Conclusion** Clostridium butyricum viable tablet is effective in the treatment of acute ischemic stroke, which can improve neurological deficits and daily living ability of patients, and has application efficacy and safety.

Key words: Ischemic stroke; Intestinal flora; Clostridium butyricum viable tablets; Nerve function defect; Daily living ability

缺血性脑卒中(ischemic stroke)又名脑梗死,是神经系统常见病和多发病,起病急骤,具有发病率高、复发率高、致残率高和死亡率高的特点,是目前人类疾病第 4 大死亡原因之一。据报道^[1],约 70% 的存活者遗留不同程度的瘫痪、失语等残疾,给社会和家庭带来沉重的痛苦和经济负担。肠道菌群是人体肠道内寄居的微生物,主要包括益生菌(乳酸杆菌、双歧杆菌等)、条件危险菌(肠球菌、大肠埃希菌和拟杆菌等)和危险性细菌(葡萄球菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌和梭状芽胞杆菌等)^[2]。生理情况下,肠道菌群与机体形成一种动态的微生物生态平衡,对人体的健康起着重要作用^[3]。肠道菌群失调主要表现为菌群数量和组成的变化,会破坏其与机体的动态平衡,进

而导致各种疾病的发生,特别是中枢神经系统的疾病。研究表明^[4],肠道菌群通过其代谢产物和免疫活动,影响缺血性脑卒中的发生、发展、预后。本研究结合 2020 年 1 月-2021 年 6 月我院收治的 200 例急性缺血性脑卒中住院患者临床资料,探讨酪酸梭菌活菌片干预肠道菌群联合序贯措施治疗急性缺血性脑卒中的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月-2021 年 6 月上海市松江区泗泾医院收治的 200 例急性缺血性脑卒中住院患者,纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》的诊断标准^[5];②发病后不进行溶栓者;③脑 CT、MRI 排除脑出血;④无昏迷等意识障碍;⑤心肝肾功能正常。排除标准:①既往肝胆胃肠道疾病史者;②合并严重心肝肾功能障碍者;③营养不良者;④肿瘤患者;⑤血液系统疾病者;⑥精神疾

基金项目:上海市松江区科委项目(编号:20SJKG144)

作者简介:赵爱云(1972.4-),女,河南商丘人,本科,主任医师,主要从事脑血管病、头痛、头晕、痴呆等方面的研究

病或有理解障碍不能配合检查者;⑦治疗依从性差者;⑧对本研究药物过敏者。采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组100例。治疗组中男79例,女21例;年龄59~96岁,平均年龄(77.01±18.12)岁;病程28 h~7 d,平均病程(98.15±70.15)h;左侧偏瘫71例,右侧偏瘫29例;脑梗死部位:基底节区51例,颞叶17例,顶叶6例,额叶11例,脑干15例。对照组中男75例,女25例;年龄55~93岁,平均年龄(74.11±19.05)岁;病程24 h~7 d,平均病程(96.25±72.05)h;左侧偏瘫69例,右侧偏瘫31例;脑梗死部位:基底节区53例,颞叶16例,顶叶5例,额叶10例,脑干16例。两组性别、年龄、病程、偏瘫部位和脑梗死部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用常规治疗:视病情给予神经中央监护,改善脑血液循环,控制脑水肿,保护神经,抗血小板聚集、调脂、抗凝,控制血压、血糖,维持水电解质平衡等,视病情治疗2~3周。

1.2.2 治疗组 在对照组基础上联合口服酪酸梭菌活菌片(日本米雅利桑制药株式会社,批准文号JS20090028,规格:20 mg/片)治疗,40 mg/次,3次/d,连续治疗28 d。

1.3 观察指标

1.3.1 神经功能缺损情况和生活能力 于治疗前、治疗后第7、14、28天,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对患者神经功能缺损情况进行评估,按全国第四届脑血管病学术会议制定的《脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准(1995)》:轻型0~15分,中型16~30分,重型31~45分。生活能力:通过Barthel指数评定量表对患者进行ADL评分^[6],满分

为100分,其中100分为患者日常生活活动能力良好,不需要他人帮助;61~99分为患者能独立完成部分日常活动,但需一定帮助;41~60分为患者需要极大帮助才能完成日常生活活动;≤40分为患者大部分日常生活活动不能完成或完全需人照料。

1.3.2 临床疗效 于治疗14 d后,按《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》进行疗效评价,其中功能缺损评分减少达91%~100%为基本治愈;功能缺损评分减少达46%~90%为显著进步;功能缺损评分减少达18%~45%为进步;功能缺损评分减少达17%左右为无变化;功能缺损评分减少或增多达18%以上为恶化。总有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数×100%,显效率=(基本治愈+显著进步)/总例数×100%。

1.3.3 不良反应 不良反应包括恶心、纳差、返酸、胸闷、头晕、皮肤瘙痒、皮疹等。

1.3.4 脑梗死灶变化 14 d后复查脑CT,了解脑梗死灶变化。

1.4 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件包对所有数据进行分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后NIHSS评分和ADL评分比较 两组治疗后第7、14、28天NIHSS评分和ADL评分均优于治疗前,且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组临床疗效比较 治疗组总有效率和显效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组不良反应和脑梗死灶变化 两组患者均无不良反应。治疗组14 d后复查脑CT显示,脑水肿明显消退,无脑出血发生。

表1 两组治疗前后NIHSS评分和ADL评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	NIHSS 评分			
		治疗前	治疗后第7天	治疗后第14天	治疗后第28天
治疗组	100	12.51±7.58	6.25±3.75**	5.34±4.76**	3.86±2.86**
对照组	100	12.15±6.68	8.45±4.55*	7.47±4.64*	5.36±3.29*
t		0.562	3.768	4.654	5.221
P		0.075	0.023	0.019	0.015

组别	ADL 评分			
	治疗前	治疗后第7天	治疗后第14天	治疗后第28天
治疗组	55.53±44.53	60.41±40.41**	82.55±17.55**	85.55±15.55**
对照组	55.53±44.53	58.52±17.52*	65.52±34.52*	75.12±25.12*
t	0.561	3.542	4.832	5.771
P	0.075	0.026	0.016	0.012

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与同组治疗前比较,** $P<0.05$

表 2 两组临床疗效比较(n,%)

组别	n	基本治愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效率	显效率
治疗组	100	38	56	4	2	0	98.00*	94.00*
对照组	100	32	51	3	14	0	86.00	83.00

注: * 与对照组总有效率比较, $\chi^2=6.578$, $P<0.05$; # 与对照组显效率比较, $\chi^2=4.832$, $P<0.05$

3 讨论

急性缺血性脑卒中患者的病因和发病机制是制定治疗策略、评估预后和选择二级预防的重要依据^[7]。缺血性脑卒中由中心坏死区以及周围缺血半暗带组成,半暗带周围有侧支循环,故抢救保护半暗带神经细胞为治疗急性缺血性脑卒中的关键。而抢救治疗缺血半暗带神经细胞的关键是超早期溶栓及积极的脑保护治疗,但溶栓受到 4.5 h 时间窗的限制,以及溶栓并发症复杂且难以控制,临床实际受益患者并不多,故目前缺血性脑卒中临床治愈率仍很低。

缺血性脑卒中是由多种危险因素共同作用而成,最主要的是高血压、糖尿病和动脉粥样硬化。除了传统危险因素之外,肠道菌群紊乱也是缺血性脑卒中的危险因素,与脑卒中发生、预后关系密切。脑卒中患者中肠道菌群与正常人存在明显差异,在脑卒中和短暂性脑缺血发作患者中出现更多的条件致病菌,而益生菌则缺失。游超等^[8]对脑梗死患者和健康人粪便中细菌 DNA 进行分析后发现,脑梗死患者肠道菌群发生显著改变。研究发现^[9],缺血性脑卒中发生后 72 h 内,盲肠内微生物的构成发生改变,且消化球菌科和普雷沃菌科的特异性变化与卒中严重程度有关。由此说明,肠道菌群可能是一类新的脑卒中危险因素,不仅影响机体营养、代谢、免疫等方面,还参与对大脑发育、应激反应、焦虑抑郁及认知功能等中枢神经系统活动的调节,甚至通过细菌代谢产物或免疫机制影响卒中的发生发展^[10]。肠道菌群作为人体的“第二基因组”^[11],参与代谢、消化、炎症及免疫等多项生理功能的调节,在脑卒中的发生过程中发挥着重要的作用,主要有以下方面:①间接作用:肠道菌群通过神经、内分泌以及免疫途径对脑卒中的危险因素,如肥胖、高血压、高脂血症、糖尿病的影响,间接增加了卒中风险;②直接作用:肠道菌群参与动脉粥样硬化及血小板激活、血栓形成过程,最终影响脑卒中的发生^[12]。肠道菌群通过直接和间接途径与中枢神经系统保持双向联系,这一双向调节系统被称为“肠道菌群-肠-脑轴”或“脑-肠-肠道菌群轴”^[14,13]。此轴可能涉及的通路包括:①脑与肠之间的神经解剖通路;②神经内分泌与下丘脑-垂体-肾上腺轴通路;③肠道免疫系统;④肠道菌群代谢系统;⑤肠道黏膜屏障和血脑屏障^[14]。齐志伟等^[15]研究发现,缺血性脑卒中模型犬的肠道屏障功能明显受损,其重要的分子机制可能是缺血性脑卒中时肠黏

膜紧密连接蛋白 Occludin 表达降低,导致紧密连接破坏。

益生菌的益处不仅在于肠道,还可通过“菌群-肠-脑”轴发挥益处^[16],促进卒中后损伤的修复^[17]。谭贞^[18]研究报道,双歧杆菌改善重症脑卒中患者肠黏膜屏障的损伤,减轻炎症反应的激活,降低并发症的发生。还有研究发现^[19],丁酸杆菌通过调节肠道菌群可以减轻糖尿病小鼠的脑缺血/再灌注损伤。本研究结果显示,两组治疗后第 7、14、28 天 NIHSS 评分和 ADL 评分均优于治疗前,且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组总有效率和显效率分别为 98.00% 和 94.00%,均优于对照组的 86.00% 和 83.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者无不良反应发生,且 14 d 后复查脑 CT 显示脑水肿明显消退,无脑出血发生,说明在常规治疗基础上干预肠道菌群,可改善神经功能,使患者获益更多,考虑原因为酪酸梭菌活菌片是活菌制剂,进入肠道后对各种肠道有害细菌的发育起抑制作用,减少其增殖和产生毒素,使肠道内水分滞留明显减少,同时促进有益菌双歧杆菌的生长,还可抑制 5-羟色胺治疗腹泻,抑制肠粘膜的萎缩^[20]。另外,酪酸梭菌活菌片在肠道内能产生一些酶和维生素类的有益物质,可纠正肠道菌群失调,进而改善患者神经功能,提高日常生活能力。

综上所述,酪酸梭菌活菌片治疗急性缺血性脑卒中疗效确切,可改善患者神经功能缺损,提高日常生活能力,有效性及安全性良好。但因本研究纳入病例数较少,未来需大样本、多中心研究探讨其治疗机制,为缺血性脑卒中防控提供更可靠的依据。

参考文献:

- [1] Li H, You W, Li X, et al. Proteomic-Based Approaches for the Study of Ischemic Stroke [J]. Transl Stroke Res, 2019, 10(6): 601-606.
- [2] Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, et al. A metagenomic insight into our gut microbiome [J]. Gut, 2013, 62(1): 146-158.
- [3] Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, et al. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(7): 2219-2241.
- [4] Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication [J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(8): 453-466.
- [5] 彭斌, 吴波, 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

(下转第 139 页)

(上接第 135 页)

[6]陈善佳,周小炫,方云华,等.日常生活活动能力量表在脑卒中康复临床使用情况的调查[J].中国康复医学杂志,2014,29(11):1044-1049.

[7]陈金莹,罗云英,朱珍萍,等.早期肠内营养联合益生菌对重症缺血性脑卒中患者肠道菌群及免疫功能的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(3):329-333.

[8]游超,曾秀丽,高徐璇,等.脑梗死患者肠道菌群紊乱与恢复研究[J].中国神经精神疾病杂志,2018,44(3):149-154.

[9]Houlden A,Goldrick M,Brough D,et al.Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production[J].Brain Behav Immun,2016,57(4):10-20.

[10]Wekerle H.Brain Autoimmunity and Intestinal Microbiota: 100 Trillion Game Changers[J].Trends Immunol,2017,38(7):483-497.

[11]南燕,李哲,郭钢花,等.缺血性脑卒中患者不同时期肠道菌群的多样性分析[J].重庆医学,2019,48(9):1587-1589,1593.

[12]Zhu W,Gregory JC,Org E,et al.Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J].Cell,2016,165(1):111-124.

[13]Li XJ,You XY,Wang CY,et al.Bidirectional Brain-gut-microbiota Axis in increased intestinal permeability induced by central nervous system injury[J].CNS Neurosci Ther,2020,26(8):

783-790.

[14]Liu Q,Johnson EM,Lam RK,et al.Peripheral TREM1 responses to brain and intestinal immunogens amplify stroke severity[J].Nat Immunol,2019,20(8):1023-1034.

[15]齐志伟,王仲,刘业成,等.紧密连接 Occludin 蛋白在缺血性脑卒中肠屏障改变中的作用[J].中国急救医学,2011,31(3):233-237.

[16]Abildgaard A,Elfving B,Hokland M,et al.Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet[J].Psychoneuroendocrinology,2017,79(2):40-48.

[17]Benakis C,Brea D,Caballero S,et al.Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by Regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells[J].Nat Med,2016,22(5):516-523.

[18]谭贞.双歧杆菌肠内营养对重症脑卒中患者肠道菌群及全身炎症应激程度的影响[J].海南医学院学报,2018,24(6):684-687.

[19]Sun J,Wang F,Ling Z,et al.Clostridium butyricum attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic mice via modulation of gut microbiota[J].Brain Res,2016,1642(3):180-188.

[20]高玉霞.早期肠内营养联合酪酸梭菌肠球菌三联活菌改善高龄脑卒中患者肠道菌群和营养指标的效果分析[J].中国老年保健医学,2018,16(2):65-67.

收稿日期:2021-08-02;修回日期:2021-08-13

编辑/杜帆