

限时肠内营养与持续肠内营养对重症卒中患者肠道中短链脂肪酸的影响

高思宇^{1,2}, 郝喜娃^{1,3}, 赵世君^{1,3}, 耿尚勇^{1,3*}

¹包头市中心医院神经内科, 内蒙古 包头

²内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头

³内蒙古自治区神经系统疾病临床医学研究中心, 内蒙古 包头

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月9日

摘要

目的: 本研究通过分析在格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分 ≤ 12 分或者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≥ 11 分的重症卒中患者肠道菌群代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)含量, 评价持续肠内营养与限时肠内营养对患者肠道短链脂肪酸的影响, 为临床制定重症卒中患者早期肠内营养方案提供参考。方法: 入组包头市中心医院神经重症监护室2024.03~2025.05收治的符合纳入标准的重症卒中患者。收集符合纳入标准的患者人口学资料(身高、体重、卒中史、NIHSS评分、GCS评分等), 入组前24 h、入组第7 d时血液样本、新鲜粪便样本, 收集入组期间抗生素使用时间。血液样本检测肝肾功能、电解质、空腹血糖、糖化血红蛋白、转铁蛋白、C反应蛋白等。新鲜粪便样本采用气质联用色谱法进行SCFAs(乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、己酸)的含量测定。结果: 1. 共筛选病例380例, 入组30例, 限时肠内营养组14例, 持续肠内营养组16例; 2. 入组前24 h: 两组基线资料、血液指标及SCFAs水平无统计学差异($P > 0.05$); 3. 入组7 d时: (1) 血液指标: 持续肠内营养组天门冬氨酸氨基转移酶、低密度脂蛋白胆固醇、C反应蛋白水平低于限时肠内营养组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); (2) SCFAs: 持续肠内营养组丁酸、异戊酸、戊酸水平高于限时肠内营养组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其余短链脂肪酸组间差异无统计学意义($P > 0.05$); 4. 抗生素使用相关性分析: 限时肠内营养组、持续肠内营养组的抗生素使用时间与各短链脂肪酸变化值均无显著相关性($P > 0.05$)。结论: 与限时肠内营养相比, 持续肠内营养可能更利于维持重症卒中患者肠道菌群代谢产物中丁酸、异戊酸、戊酸的水平, 同时可有效改善患者肝功能、调节脂质代谢、减轻机体炎症反应。

关键词

重症卒中, 限时肠内营养, 持续肠内营养, 肠道菌群, 短链脂肪酸

*通讯作者。

Effects of Timed Enteral Nutrition vs. Continuous Enteral Nutrition on Short-Chain Fatty Acids in the Intestine of Critically Ill Stroke Patients

Siyu Gao^{1,2}, Xiwa Hao^{1,3}, Shijun Zhao^{1,3}, Shangyong Geng^{1,3*}

¹Department of Neurology, Baotou Central Hospital, Baotou Inner Mongolia

²Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia

³Inner Mongolia Clinical Research Center for Neurological Diseases, Baotou Inner Mongolia

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 9, 2026

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the effects of continuous enteral nutrition versus timed enteral nutrition on the levels of Short-Chain Fatty Acids (SCFAs), metabolites of intestinal flora, in critically ill stroke patients with a Glasgow Coma Scale (GCS) score ≤ 12 or a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score ≥ 11 , so as to provide a reference for the clinical formulation of early enteral nutrition regimens for critically ill stroke patients. **Methods:** Eligible critically ill stroke patients admitted to the Neurological Intensive Care Unit of Baotou Central Hospital from March 2024 to May 2025 were enrolled. Demographic data (height, weight, history of stroke, NIHSS score, GCS score, etc.) were collected. Blood samples and fresh fecal samples were obtained at 24 h before enrollment and on day 7 after enrollment. The duration of antibiotic use during the study period was recorded. Blood samples were tested for liver and renal function, electrolytes, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, transferrin, C-reactive protein, and other indicators. The concentrations of SCFAs (acetic acid, propionic acid, butyric acid, isobutyric acid, valeric acid, isovaleric acid, caproic acid) in fresh fecal samples were determined by gas chromatography-mass spectrometry. **Results:** A total of 380 cases were screened, and 30 patients were enrolled, including 14 in the timed enteral nutrition group and 16 in the continuous enteral nutrition group. At 24 h before enrollment, there were no significant differences in baseline data, blood biochemical indicators, or SCFA levels between the two groups ($P > 0.05$). On day 7 after enrollment: (1) Blood indicators: The levels of aspartate aminotransferase, low-density lipoprotein cholesterol, and C-reactive protein in the continuous enteral nutrition group were significantly lower than those in the timed enteral nutrition group ($P < 0.05$). (2) SCFAs: The levels of butyric acid, isovaleric acid, and valeric acid in the continuous enteral nutrition group were significantly higher than those in the timed enteral nutrition group ($P < 0.05$), while no significant differences were observed in other short-chain fatty acids between the two groups ($P > 0.05$). Correlation analysis of antibiotic use: There was no significant correlation between the duration of antibiotic use and changes in any SCFA levels in either the timed enteral nutrition group or the continuous enteral nutrition group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Compared with timed enteral nutrition, continuous enteral nutrition may be more conducive to maintaining the levels of butyric acid, isovaleric acid, and valeric acid (intestinal flora metabolites) in critically ill stroke patients, and can effectively improve liver function, regulate lipid metabolism, and alleviate systemic inflammatory response.

Keywords

Severe Stroke, Time-Restricted Enteral Nutrition, Continuous Enteral Nutrition, Intestinal Flora,

Short-Chain Fatty Acids

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑卒中是脑血管疾病最常见的严重表现,为全球第二大死亡原因,也是第三大残疾原因,是神经系统疾病患者住院的主要原因[1]。脑卒中通常会引起肠道运动障碍、菌群失调、肠道出血以及肠源性败血症等,这些并发症通常导致脑卒中患者预后不良。肠道菌群失调始于脑卒中后的超急性期,发病后几分钟到几小时内[2]。研究证实,脑卒中患者肠道微生物多样性较健康人群显著降低[2][3]。肠道菌群的代谢产物短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs),是大脑与肠道之间通过微生物-肠道-大脑(Microbiota-Gut-Brain, MGB)轴传递信息的重要介质,并且 SCFAs 局部作用于粘膜层,维持肠道功能和屏障完整性,增加保护性黏液层[4]。卒中发生后,SCFAs 可能参与 G 蛋白偶联受体或组蛋白去乙酰化酶过程,通过直接体液、间接激素、免疫途径和神经通路在 MGB 中发挥作用进而影响卒中的恢复进程[4]。

重症卒中患者,多伴有意识障碍,吞咽困难等,临床上各类指南均建议肠内营养应为胃肠道功能保留的第一选择,目前针对重症卒中患者的营养方式为经胃管连续 24 小时肠内营养,但长时间的肠内营养易引发患者高血糖,脂质代谢紊乱,肠道菌群昼夜节律紊乱,胃潴留等并发症[5][6]。限时饮食是指将进食的时间限制在一定的时间段内,在动物实验中,限时饮食被证实具有许多获益,包括减轻体重、降低肝脏脂肪含量、预防高脂血症,以及改善肝脏缺血再灌注损伤[7]-[9]。肝功能异常是肠内营养常见的并发症。肝功能异常往往导致脂代谢紊乱,常表现为高脂血症[7]。既往研究表明,高脂血症时,肠道内的环境和肠道菌群会发生改变,如双歧杆菌、乳酸杆菌和肠球菌等肠道正常菌群的数量明显减少,肠杆菌数量则相对增多[10]。限时饮食可能是维持肠道菌群稳定,改善胰岛素抵抗,降低血脂,胆固醇水平的有效手段[10][11]。在肥胖人群中,限时饮食具有减轻体重,减少脂肪含量,改善血压以及情绪状态等优点[12][13]。对于非肥胖人群来说,限时饮食可以改善相关人员的空腹血糖水平,增加肠道微生物多样性,减轻氧化应激[12]。虽然限时饮食的好处在肥胖人群以及非肥胖人群中得到了证实,但对于重症卒中患者这类人群来说,限时营养对其肠道菌群及其代谢产物的影响仍不明确亟待进一步开展高质量的临床研究[12][14][15]。本试验在格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分 ≤ 12 分或者美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≥ 11 分的重症卒中患者中,评价连续性肠内营养与限时营养对重症卒中患者肠道菌群代谢产物 SCFAs 的影响,为临床重症卒中患者早期肠内营养方案的制定提供参考。

2. 研究资料

2.1. 研究对象

数据纳入排除标准选取自 2024 年 3 月~2025 年 5 月在包头市中心医院神经重症病房住院的重症卒中患者,随机分为限时肠内营养组和持续肠内营养组。

2.1.1. 纳入标准

(1)年龄 ≥ 18 岁且 < 80 岁;(2)发病 48 h 内的脑实质出血或脑梗死患者;(3)入院时 GCS 评分

≤ 12 分或者 NIHSS 评分 ≥ 11 分; (4) 拟行肠内营养, 预计行肠内营养治疗时间 ≥ 7 天; (5) 已签署知情同意书。

2.1.2. 排除标准

(1) 因肠内营养禁忌症需行完全肠外营养; (2) 胃切除术后或肠切除术后; (3) 已行肠内营养治疗, 时间 > 12 h; (4) 伴随疾病: a. 晚期癌症; b. 严重心功能不全(射血分数 ≤ 50%); c. 严重肝衰竭(Child Pugh 得分 ≥ 7); d. 严重肾功能衰竭(肾小球滤过率 ≤ 30 mL/min 或血清肌酐 ≥ 4 mg/dL); (5) 既往有精神病史或 mRS ≥ 3 分; (6) 患者主管医生认为该方案不符合患者最佳利益; (7) 患者参与另一项临床研究。

3. 研究方法

3.1. 一般资料收集

所有受试对象在入组前 24 h 内通过我院临床电子病历系统收集人口学资料, 主要包括: 姓名、年龄、性别、民族、身高、体重、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史、冠心病史、卒中史。

3.2. 肠内营养干预

3.2.1. 限时肠内营养

将每日肠内营养时间控制在 10 h, 肠内营养开始时间 08:00, 结束时间 18:00。肠内营养时间持续至第 7 d, 患者死亡, 患者从 NICU 转出, 以先发生事件为准。

入组第 1 d: 通过肠内营养给予患者估算能量(25 kcal/kg/d)的 1/3, 蛋白质 1.21.5 g/kg/d; 入组第 2 d: 通过肠内营养给予患者估算能量(25 kcal/kg/d)的 1/2, 蛋白质 1.21.5 g/kg/d; 入组第 3~7 d: 通过肠内营养给予患者估算能量(25 kcal/kg/d)的 100%, 可以在估算能量的 70%~100%之间波动, 蛋白质 1.21.5 g/kg/d。

3.2.2. 持续肠内营养

对照组为连续性肠内营养(24 h), 肠内营养时间持续至第 7 d, 患者死亡, 患者从 NICU 转出, 以先发生事件为准。给予患者能量与蛋白质计算同上。

3.3. 血液样本

采集所有受试对象入组前 24 h 内、入组第 7 d 时空腹血液样本行相关指标检测: 丙氨酸氨基转移酶(Alanine Aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate Aminotransferase, AST)、尿素(Blood Urea Nitrogen, BUN)、肌酐(Creatinine, Cr)、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High-Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)、血钠(Sodium, Na⁺)、血钾(Potassium, K⁺)、血氯(Chloride, Cl⁻)、空腹血糖(Fasting Blood Glucose, FBG)、糖化血红蛋白(Glycated Hemoglobin A1c, HbA1C)、转铁蛋白(Transferrin, TRF)、C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)。

3.4. 短链脂肪酸

采集所有受试对象入组前 24 h 内、入组第 7 d 时粪便样本, 皆取新鲜粪便中段约 8 g, 收集于清洁干燥的粪便容器中, 编号贴签, 保存在-80℃科研冰箱, 注意避免反复冻融。待样本收集完毕后在干冰低温保存下统一外送到苏州帕诺米克生物医药科技有限公司进行短链脂肪酸检测, 采用 Thermo Trace 1300 气相色谱-MSQ 7000 质谱联用仪, 以 HP-INNOWAX 毛细管柱分离, 通过设定分流进样参数、梯度升温程序及氦气载流条件实现组分分离; 质谱采用 EI 源、SIM 扫描模式完成目标物检测。

3.5. 抗生素使用记录

记录患者入组期间使用抗生素种类疗程使用总时间。

3.6. 统计学方法

本研究的数据分析运用 SPSS 26.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)软件进行统计分析。正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验,符合正态的计量资料采用($X \pm SD$)表示,两组均数间比较用 t 检验。营养干预前后两组间的比较采用配对 t 检验。不符合正态的计量资料采用 P50 (P25, P75)表示,两组间比较用 Mann-Whitney U 检验,营养干预前后两组间的比较采用符号秩和检验。计数资料采用率进行统计描述,统计推断采用卡方检验。采用 spearman 相关分析探讨抗生素使用时间与短链脂肪酸之间的相关性。统计分析取双侧检验,检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

4. 结果

4.1. 干预前两组患者一般资料比较

本研究共筛选 189 位重症卒中患者,共纳入 32 例患者,但是限时肠内营养组 1 例患者因死亡脱组,持续肠内营养组 1 例因肠内营养不足 7 天脱组,因此有效入组 30 例,其中限时肠内营养组 14 例,持续肠内营养组 16 例。比较两组患者在性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、糖尿病、冠心病、高血压、卒中史、GCS 评分、NIHSS 评分方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

Table 1. Comparison of general data between two groups pre-intervention

表 1. 干预前两组患者一般资料比较

| | 限时组(n = 14) | 持续组(n = 16) | χ^2/t 值 | P 值 |
|------------------------|----------------------|----------------------|--------------|-------|
| 性别, n (%) | | | - | 0.101 |
| 男性 | 8 (57.14) | 14 (87.50) | | |
| 女性 | 6 (42.86) | 2 (12.50) | | |
| 年龄, 岁 | 65.50 \pm 9.93 | 58.06 \pm 15.17 | 1.563 | 0.129 |
| BMI, kg/m ² | 25.43 \pm 3.30 | 27.04 \pm 4.72 | 1.065 | 0.296 |
| 吸烟史, n (%) | 6 (42.86) | 11 (68.75) | - | 0.269 |
| 饮酒史, n (%) | 6 (42.86) | 9 (56.25) | 0.536 | 0.464 |
| 高血压, n (%) | 12 (85.71) | 12 (75.00) | - | 0.657 |
| 糖尿病, n (%) | 1 (7.14) | 3 (18.75) | - | 0.602 |
| 冠心病, n (%) | 2 (14.29) | 0 (0.00) | - | 0.209 |
| 卒中史, n (%) | 1 (7.14) | 1 (6.25) | - | 1.000 |
| GCS 评分 | 8.00 (8.00, 9.00) | 9.00 (8.00, 10.00) | 1.169 | 0.242 |
| NIHSS 评分 | 21.00 (15.75, 23.00) | 16.00 (13.25, 19.50) | 1.901 | 0.057 |

注: BMI: 体质量指数(Body Mass Index), 计算公式为 BMI = 体重(kg)/身高²(m²); GCS, 格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale), 评分范围 3~15 分, 分值越低提示意识障碍越严重; NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale), 评分范围 0~42 分, 分值越高提示神经功能缺损越严重; -: 表示无数据。

4.2. 两组患者干预前后生化指标比较

干预前, 两组患者各项血液生化及炎症指标比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。干预 7 d 后, 两组

ALT、BUN、Cr、TC、TG、HDL-C 等指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 持续肠内营养组 AST、LDL-C、CRP 水平显著低于限时肠内营养组($P < 0.05$)。详见表 2。

Table 2. Comparison of biochemical indicators between two groups before and after intervention

表 2. 两组患者干预前后生化指标比较

| 变量 | | 限时肠内营养组 | 持续肠内营养组 | t/Z 值 | P 值 |
|-------|-----|-----------------------|----------------------|-------|-------|
| AST | 干预前 | 30.00 (22.75, 42.00) | 21.50 (18.50, 25.00) | 1.958 | 0.05 |
| | 干预后 | 85.00 (42.50, 112.00) | 33.00 (25.50, 42.25) | 2.492 | 0.013 |
| LDL-C | 干预前 | 2.36 ± 0.59 | 2.65 ± 0.52 | 1.424 | 0.166 |
| | 干预后 | 2.60 ± 0.51 | 2.14 ± 0.68 | 2.083 | 0.049 |
| CRP | 干预前 | 18.10 (12.15, 44.63) | 17.50 (12.78, 61.43) | 0.225 | 0.822 |
| | 干预后 | 42.50 (21.25, 68.35) | 18.00 (10.10, 27.70) | 2.3 | 0.021 |

注: AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; CRP: C 反应蛋白; 仅列出有统计学差异及核心指标, 其余指标组间比较均 $P > 0.05$ 。

4.3. 两组患者前后短链脂肪酸比较

干预前, 两组的乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸、戊酸、己酸水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。干预后, 持续组丁酸、异戊酸、戊酸水平显著高于限时组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 其余指标均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 3。

Table 3. Comparison of short-chain fatty acids between two groups of patients

表 3. 两组患者短链脂肪酸比较

| 变量 | 限时组(n = 14) | 持续组(n = 16) | Z 值 | P 值 |
|-----|---|----------------------------|-------|-------|
| 干预前 | | | | |
| 乙酸 | 3137.22 (2087.83, 4714.98) | 2469.18 (1372.67, 3519.78) | 1.374 | 0.169 |
| 丙酸 | 681.20 (452.43, 1632.67) | 623.72 (308.90, 1259.13) | 0.502 | 0.616 |
| 异丁酸 | 103.99 (16.05, 438.34) | 71.79 (12.90, 220.86) | 0.646 | 0.519 |
| 丁酸 | 1016.95 (140.00, 1304.64) | 387.58 (66.46, 956.46) | 1.374 | 0.169 |
| 异戊酸 | 95.78 (13.08, 465.06) | 75.86 (12.16, 222.47) | 0.406 | 0.685 |
| 戊酸 | 27.91 (6.43, 333.72) | 61.63 (1.89, 266.69) | 0.31 | 0.756 |
| 己酸 | 6.39 (1.51, 20.66) | 0.73 (0.47, 15.31) | 0.247 | 0.805 |
| 干预后 | | | | |
| 乙酸 | 2575.92 (1640.94, 3746.91) ^a | 3270.32 (2177.49, 4309.80) | 1.08 | 0.28 |
| 丙酸 | 79.89 (5.74, 1012.32) | 1134.79 (746.18, 1693.30) | 1.572 | 0.116 |
| 异丁酸 | 8.37 (0.85, 127.54) | 210.22 (111.44, 312.18) | 1.773 | 0.076 |
| 丁酸 | 12.22 (1.56, 624.72) | 850.17 (613.56, 1455.47) | 2.13 | 0.033 |
| 异戊酸 | 9.15 (0.58, 126.45) | 201.94 (110.32, 353.71) | 1.976 | 0.048 |
| 戊酸 | 0.77 (0.20, 198.89) | 220.16 (97.16, 347.68) | 2.182 | 0.029 |
| 己酸 | 11.32 (9.94, 27.82) | 1.00 (0.70, 7.42) | 1.757 | 0.079 |

注: a: 与干预前相比 $P < 0.05$ 。

4.4. 限时肠内营养组抗生素使用时间与治疗前后脂肪酸变化值的相关性

限时肠内营养组中, 抗生素使用时间与乙酸变化值呈负相关($r_s = -0.016$), 与丙酸、异丁酸、异戊酸、戊酸变化值呈正相关, 与丁酸变化值呈负相关。但所有相关性对应的 $P > 0.05$, 提示在本研究条件下, 抗生素使用时间与各短链脂肪酸治疗前后变化值之间的相关性无统计学意义。详见表 4。

Table 4. Correlation of antibiotic use duration with SCFA concentration changes pre- and post-treatment in the time-restricted enteral nutrition group

表 4. 限时肠内营养组抗生素使用时间与治疗前后脂肪酸变化值的相关性

| | 抗生素使用时间 | |
|--------|---------|-------|
| | r_s | P 值 |
| 乙酸变化值 | -0.016 | 0.951 |
| 丙酸变化值 | 0.121 | 0.643 |
| 异丁酸变化值 | 0.28 | 0.276 |
| 丁酸变化值 | -0.251 | 0.332 |
| 异戊酸变化值 | 0.345 | 0.175 |
| 戊酸变化值 | 0.197 | 0.449 |

注: 1. r_s 为 Spearman 秩相关系数, 用于衡量抗生素使用时间与各短链脂肪酸(SCFAs)治疗前后变化值之间的关联强度; 2. P 值用于判断相关性的统计学显著性($P > 0.05$ 提示相关性无统计学意义)。

4.5. 持续肠内营养组抗生素使用时间与治疗前后脂肪酸变化值的相关性

持续肠内营养组中, 抗生素使用时间与各 SCFAs 变化值均呈负相关趋势, 其中丙酸变化值与抗生素使用时间的负相关系数绝对值最大, 但相关性对应的 $P > 0.05$, 在该组中, 抗生素使用时间与各短链脂肪酸治疗前后变化值之间的相关性无统计学意义。详见表 5。

Table 5. Correlation of antibiotic use duration with SCFA concentration changes pre- and post-treatment in the continuous enteral nutrition group

表 5. 持续肠内营养组抗生素使用时间与治疗前后脂肪酸变化值的相关性

| | 抗生素使用时间 | |
|--------|---------|-------|
| | r_s | P 值 |
| 乙酸变化值 | -0.169 | 0.565 |
| 丙酸变化值 | -0.254 | 0.381 |
| 异丁酸变化值 | -0.196 | 0.501 |
| 丁酸变化值 | -0.095 | 0.748 |
| 异戊酸变化值 | -0.196 | 0.501 |
| 戊酸变化值 | -0.164 | 0.576 |

5. 讨论

重症卒中患者因中枢神经功能受损, 通常存在不同程度的胃肠功能障碍, 导致胃肠道蠕动减慢, 排空能力下降。肠内营养方式的选择直接影响患者营养状况与肠道微生态平衡。现有研究证明限时肠内营

养与持续营养相比,限时肠内营养更符合人体的实际生理状况及饮食习惯,限时肠内营养更能保护重症卒中患者肝脏功能、优化脂质代谢、促进具有抗炎及肠道保护作用的 SCFAs 生成。但本研究结果显示,持续肠内营养在改善重症卒中患者肝功能、调节脂质代谢及维持 SCFAs 水平方面更具优势。本研究结果显示,持续肠内营养组 AST、LDL-C、CRP 水平显著低于限时肠内营养组,这与基础研究提出的限时喂养可改善肝功能及炎症指标的结论不符,相关基础研究发现,进食昼夜节律的紊乱会破坏机体生物钟调控的炎症因子分泌节律,使 TNF- α 、IL-6 等促炎因子表达上调,同时抑制抗炎因子的释放,进而加剧全身炎症反应,该结论在健康动物模型及普通人群研究中得到了验证[12],但本研究出现这一结果可能因为重症卒中患者多伴有严重意识障碍,损害的中枢神经会影响胃肠激素、神经递质的分泌,进而导致肠道菌群失衡、肠道蠕动功能障碍、肠黏膜屏障受损,肠道慢转运导致营养吸收效率显著下降[16]。而限时肠内营养将喂养时间限制在 10 小时,为满足患者能量需求需在短时间内提高输注速度,这一操作可能会进一步加重肠道消化吸收负担,未被充分吸收的营养底物在肠道内异常发酵,增加肝脏代谢压力,导致 AST 升高;同时,短时间内大量脂质摄入超出重症患者受损的脂质代谢能力,引发 LDL-C 升高。而持续肠内营养的 24 小时缓慢输注模式,可能更符合重症卒中患者肠道慢转运的生理特点,避免了营养底物的超负荷摄入,既减轻了肠道与肝脏的代谢负担,又保证了营养的持续吸收,因此在肝功能保护与脂质代谢调节方面展现出更优效果。此外本研究样本量较小,患者入院后使用的药物可能影响炎症指标。

SCFAs 是肠道微生物群发酵膳食果糖的产物,它们在机体能量代谢中起着重要作用,同时也是许多生物功能不可或缺的生物活性介质[4]。在肠道内部,SCFAs 局部作用于黏膜层,维持肠道功能和屏障完整性,并增加保护性黏液层[4]。卒中发生后,SCFAs 可能参与 G 蛋白偶联受体或组蛋白去乙酰化酶过程,通过直接体液、间接激素、免疫途径和神经通路在 MGB 中发挥作用进而影响 IS 的恢复进程[17]-[19]。丁酸由结肠细菌发酵纤维生成,具有抗氧化、抗炎、抗凋亡和免疫调节作用[20][21]。研究证实,丁酸可通过抑制 NLRP3 信号通路、调控小胶质细胞向抗炎 M2 表型转化、抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路活化,进而减轻卒中引发的神经炎症与脑组织损伤[22][23]。戊酸和异戊酸同样具备抗炎及调节肠道菌群结构的作用,但目前尚未有研究确定二者对卒中患者作用机制。本研究中,干预前两组 SCFAs 水平无显著差异,说明基线肠道菌群代谢状态具有一致性;干预后持续肠内营养组丁酸、异戊酸、戊酸水平显著高于限时肠内营养组,异丁酸、己酸虽有升高趋势但未达统计学差异。提示持续肠内营养可更好地维持重症卒中患者肠道菌群的代谢功能,促进抗炎性 SCFAs 的生成,而限时肠内营养可能因进食时段的限制,导致肠道菌群营养供给不足,进而抑制 SCFAs 的合成。

抗生素的使用是影响肠道菌群结构及代谢的混杂因素,既往研究证实抗生素可抑制肠道有益菌生长,可影响 SCFAs 的含量[24]。因此,本研究进一步分析了两组患者抗生素使用时间与短链脂肪酸变化值的相关性。结果显示,限时肠内营养组、持续肠内营养组的抗生素使用时间与各短链脂肪酸变化值均无显著相关性,其中限时肠内营养组异戊酸变化值与抗生素使用时间仅呈轻度正相关,持续肠内营养组所有短链脂肪酸变化值与抗生素使用时间呈轻度负相关,且均未达统计学意义。

本研究得出结论与限时肠内营养相比,持续肠内营养可能更利于重症卒中患者维持肠道菌群代谢产物丁酸、异戊酸、戊酸的水平,且能改善肝功能、调节脂质代谢。既往研究表明限时营养更符合人体生理代谢,既往研究多以健康人群、肥胖人群、非重症代谢性疾病人群为研究对象,该类人群胃肠道功能及肠道菌群代偿能力正常,限时进食的生理节律优势可充分体现。而本研究的研究对象为重症卒中患者,其处于急性神经功能受损、胃肠功能严重紊乱、肠道菌群稳态失衡的特殊病理状态,胃肠道及菌群的代偿能力大幅下降,无法适应限时肠内营养的“集中供给-间断匮乏”模式,而持续肠内营养的“匀速持续供给”模式可能更适配其低代偿能力的特点。但本研究存在较多局限性:其一,样本量较小,可能导致部分指标的统计检验效能不足,如异丁酸、己酸的组间差异未达统计学意义;其二,仅检测了干预第 7

天的指标变化, 未能动态观察 SCFAs 与血液指标的时序性改变, 无法明确营养干预后 SCFAs 的长期变化趋势; 其三, 未深入探讨 SCFAs 水平变化与患者神经功能恢复(如 NIHSS 评分、GCS 评分改善)的关联性, 无法明确 SCFAs 对重症卒中患者临床预后的影响; 其四: 未控制抗生素、肠道微生态制剂等混杂因素的影响, 可能对 SCFAs 检测结果产生干扰。后续研究需扩大样本量, 严格控制混杂因素, 增加随访时间点, 动态观察 SCFAs 的变化规律, 并结合宏基因组测序技术分析肠道菌群组成与 SCFAs 代谢的关联, 同时探讨 SCFAs 水平与重症卒中患者神经功能恢复、临床预后的相关性, 同时开展多中心临床研究验证本研究结论, 为重症卒中患者肠内营养干预方案提供更充分的实验依据。

声明

本研究获得包头市中心医院伦理委员会批准(审批号: KYLL2023(伦)079 号), 所有受试者的知情同意书得到充分保障, 受试者本人或其授权委托人签署知情同意书。

基金项目

内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金项目(2024GLLH0490); 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金项目(2024GLLH0484); 包头市卫生健康科技计划项目(2024wsjkkj06)。

参考文献

- [1] Cantú-Brito, C. and García-Grimshaw, M. (2023) A Potential Forecast for Ischemic Stroke Burden in 2030. *Neurology*, **101**, 55-56. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000207517>
- [2] Long, J., Wang, J., Li, Y. and Chen, S. (2022) Gut Microbiota in Ischemic Stroke: Where We Stand and Challenges Ahead. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 1008514. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1008514>
- [3] Yao, Y., Cai, X., Fei, W., Ye, Y., Zhao, M. and Zheng, C. (2020) The Role of Short-Chain Fatty Acids in Immunity, Inflammation and Metabolism. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **62**, 1-12. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1854675>
- [4] Liu, Y., Kong, C., Gong, L., Zhang, X., Zhu, Y., Wang, H., et al. (2020) The Association of Post-Stroke Cognitive Impairment and Gut Microbiota and Its Corresponding Metabolites. *Journal of Alzheimer's Disease*, **73**, 1455-1466. <https://doi.org/10.3233/jad-191066>
- [5] Sheng, L., Yin, L., Peng, D. and Zhao, L. (2020) From Best Evidence to Best Practice: Enteral Nutrition from Continuous Nasal Feeding in Stroke Patients. *International Journal of General Medicine*, **13**, 927-936. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s269393>
- [6] Elmokadem, E.M., EL Borolossy, R.M., Bassiouny, A.M., Hanna, M.G., Darweesh, E.A.G. and Sabri, N.A. (2021) The Efficacy and Safety of Itopride in Feeding Intolerance of Critically Ill Patients Receiving Enteral Nutrition: A Randomized, Double-Blind Study. *BMC Gastroenterology*, **21**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01712-w>
- [7] Ren, C., Yao, B., Tuo, M., Lin, H., Wan, X. and Pang, X. (2021) Comparison of Sequential Feeding and Continuous Feeding on the Blood Glucose of Critically Ill Patients: A Non-Inferiority Randomized Controlled Trial. *Chinese Medical Journal*, **134**, 1695-1700. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001684>
- [8] Jamshed, H., Beyl, R., Della Manna, D., Yang, E., Ravussin, E. and Peterson, C. (2019) Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients*, **11**, Article No. 1234. <https://doi.org/10.3390/nu11061234>
- [9] Salvadori, G., Mirisola, M.G. and Longo, V.D. (2021) Intermittent and Periodic Fasting, Hormones, and Cancer Prevention. *Cancers*, **13**, Article No. 4587. <https://doi.org/10.3390/cancers13184587>
- [10] Gonzalez, J.T., Dirks, M.L., Holwerda, A.M., Kouw, I.W.K. and van Loon, L.J.C. (2020) Intermittent versus Continuous Enteral Nutrition Attenuates Increases in Insulin and Leptin during Short-Term Bed Rest. *European Journal of Applied Physiology*, **120**, 2083-2094. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04431-4>
- [11] Chair, S.Y., Cai, H., Cao, X., Qin, Y., Cheng, H.Y. and Ng, M.T. (2022) Intermittent Fasting in Weight Loss and Cardiometabolic Risk Reduction: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Nursing Research*, **30**, e185. <https://doi.org/10.1097/jnr.0000000000000469>
- [12] Cienfuegos, S., Gabel, K., Kalam, F., Ezpeleta, M., Pavlou, V., Lin, S., et al. (2021) The Effect of 4-H versus 6-H Time Restricted Feeding on Sleep Quality, Duration, Insomnia Severity and Obstructive Sleep Apnea in Adults with Obesity.

- Nutrition and Health*, **28**, 5-11. <https://doi.org/10.1177/02601060211002347>
- [13] Parr, E.B., Devlin, B.L., Radford, B.E. and Hawley, J.A. (2020) A Delayed Morning and Earlier Evening Time-Restricted Feeding Protocol for Improving Glycemic Control and Dietary Adherence in Men with Overweight/Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, **12**, Article No. 505. <https://doi.org/10.3390/nu12020505>
- [14] Breda, S.J., Oei, E.H.G., Zwerver, J., Visser, E., Waarsing, E., Krestin, G.P., *et al.* (2020) Effectiveness of Progressive Tendon-Loading Exercise Therapy in Patients with Patellar Tendinopathy: A Randomised Clinical Trial. *British Journal of Sports Medicine*, **55**, 501-509. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-103403>
- [15] Dantas Machado, A.C., Brown, S.D., Lingaraju, A., Sivaganesh, V., Martino, C., Chaix, A., *et al.* (2022) Diet and Feeding Pattern Modulate Diurnal Dynamics of the Ileal Microbiome and Transcriptome. *Cell Reports*, **40**, Article ID: 111008. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111008>
- [16] Bose, S., Ramesh, V. and Locasale, J.W. (2019) Acetate Metabolism in Physiology, Cancer, and Beyond. *Trends in Cell Biology*, **29**, 695-703. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.05.005>
- [17] Ratajczak, W., Rył, A., Mizerski, A., Walczakiewicz, K., Sipak, O. and Laszczyńska, M. (2019) Immunomodulatory Potential of Gut Microbiome-Derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs). *Acta Biochimica Polonica*, **66**, 1-12. https://doi.org/10.18388/abp.2018_2648
- [18] Stilling, R.M., van de Wouw, M., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G. and Cryan, J.F. (2016) The Neuropharmacology of Butyrate: The Bread and Butter of the Microbiota-Gut-Brain Axis? *Neurochemistry International*, **99**, 110-132. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.06.011>
- [19] Erny, D., Hrabě de Angelis, A.L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., *et al.* (2015) Host Microbiota Constantly Control Maturation and Function of Microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, **18**, 965-977. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>
- [20] Bian, Z., Zhang, Q., Qin, Y., Sun, X., Liu, L., Liu, H., *et al.* (2023) Sodium Butyrate Inhibits Oxidative Stress and NF- κ B/NLRP3 Activation in Dextran Sulfate Sodium Salt-Induced Colitis in Mice with Involvement of the Nrf2 Signaling Pathway and Mitophagy. *Digestive Diseases and Sciences*, **68**, 2981-2996. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-07845-0>
- [21] Zhou, Z., Xu, N., Matei, N., McBride, D.W., Ding, Y., Liang, H., *et al.* (2020) Sodium Butyrate Attenuated Neuronal Apoptosis via GPR41/G β γ /PI3K/Akt Pathway after MCAO in Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **41**, 267-281. <https://doi.org/10.1177/0271678x20910533>
- [22] Han, Y., Lang, G. and Li, C. (2021) Rutin Pretreatment Promotes Microglial M1 to M2 Phenotype Polarization. *Neural Regeneration Research*, **16**, Article No. 2499. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.313050>
- [23] Patnala, R., Arumugam, T.V., Gupta, N. and Dheen, S.T. (2016) HDAC Inhibitor Sodium Butyrate-Mediated Epigenetic Regulation Enhances Neuroprotective Function of Microglia during Ischemic Stroke. *Molecular Neurobiology*, **54**, 6391-6411. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0149-z>
- [24] Trompette, A., Gollwitzer, E.S., Yadava, K., Sichelstiel, A.K., Sprenger, N., Ngom-Bru, C., *et al.* (2014) Gut Microbiota Metabolism of Dietary Fiber Influences Allergic Airway Disease and Hematopoiesis. *Nature Medicine*, **20**, 159-166. <https://doi.org/10.1038/nm.3444>