

基于脑 - 肠轴探讨早期肠道补充益生菌对重型创伤性颅脑损伤患者预后的影响

葛玲玉

南通大学附属东台医院重症医学科, 江苏 盐城

收稿日期: 2026年4月13日; 录用日期: 2026年5月7日; 发布日期: 2026年5月14日

摘要

目的: 探讨早期肠道补充益生菌对重型创伤性颅脑损伤(Traumatic brain injury, TBI)患者肠道功能恢复及追踪对TBI认知和行为结果的影响。方法: 纳入2024年东台市人民医院重症医学科收治的重型TBI患者, 根据治疗方案的不同分为两组, 对照组采用颅脑损伤标准化治疗方案, 研究组在对照组基础上于入科24小时内经鼻饲管予双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗。比较两组肠内营养耐受性、短期肠道功能及营养代谢、神经功能预后等情况, 随访6个月时的认知与行为结果作为研究终点。结果: 肠道功能与营养代谢方面, 研究组患者的首次排便时间(2.61 ± 1.45 天 vs. 3.36 ± 1.48 天)、喂养状况稳定时间(5.47 ± 2.62 天 vs. 7.24 ± 2.93 天)均显著短于对照组($P < 0.05$), 腹胀发生率亦显著低于对照组(30.00% vs. 55.88% , $P < 0.05$), 且血清白蛋白水平更高(30.77 ± 5.26 g/L vs. 27.31 ± 4.22 g/L, $P < 0.01$); 两组间腹泻发生率及便秘发生率差异无统计学意义。在神经功能预后方面, 两组患者出院后3个月与6个月GOS评分比较, 以及出院6个月内的病死率(6.67% vs. 14.70%)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 早期益生菌干预能有效促进重型颅脑损伤患者的肠道功能恢复与营养改善, 但在本研究的随访期内未观察到其对神经功能预后具有显著提升作用。

关键词

脑 - 肠轴, 创伤性颅脑损伤, 益生菌

The Impact of Early Gut Probiotic Supplementation on the Prognosis of Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Based on the Gut-Brain Axis

Lingyu Ge

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the effects of early probiotic supplementation on intestinal function recovery and to evaluate its subsequent impact on cognitive and behavioral outcomes in patients with severe traumatic brain injury (TBI). **Methods:** Patients with severe TBI admitted to the ICU of Dongtai People's Hospital in 2024 were enrolled and divided into two groups based on their treatment regimen. The control group received standard management for TBI. The study group received the standard treatment plus supplemental Bifidobacterium triple viable capsules administered via a nasogastric tube within 24 hours of ICU admission. Parameters including enteral nutrition tolerance, short-term intestinal function, nutritional metabolism, and neurological prognosis were compared between the two groups. Cognitive and behavioral outcomes at a 6-month follow-up served as the study endpoints. **Results:** Regarding intestinal function and nutritional metabolism, the study group showed a significantly shorter time to first defecation (2.61 ± 1.45 days vs. 3.36 ± 1.48 days) and a shorter time to achieve stable enteral feeding (5.47 ± 2.62 days vs. 7.24 ± 2.93 days) compared to the control group ($P < 0.05$). The incidence of abdominal distension was also significantly lower in the study group (30.00% vs. 55.88%, $P < 0.05$), and serum albumin levels were higher (30.77 ± 5.26 g/L vs. 27.31 ± 4.22 g/L, $P < 0.01$). No statistically significant differences were found in the incidence of diarrhea or constipation between the groups. In terms of neurological prognosis, there were no significant differences in the Glasgow Outcome Scale (GOS) scores at 3 and 6 months post-discharge, or in the 6-month mortality rate (6.67% vs. 14.70%, $P > 0.05$) between the two groups. **Conclusion:** Early probiotic intervention effectively promotes the recovery of intestinal function and improves nutritional status in patients with severe TBI. However, within the follow-up period of this study, no significant improvement in neurological prognosis was observed.

Keywords

Gut-Brain Axis, Traumatic Brain Injury, Probiotics

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

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是因暴力作用于头颅引起的损伤,包括头部软组织损伤、颅骨骨折及脑血管、脑组织和神经损伤。TBI 无论是单独发生还是合并有其他部位的损伤,都是一种高死亡率和致残率的严重损伤[1]。国内的几项大规模调查显示,TBI 每年的发生率为(55.4~64.0)/10 万,相当于每年新增 TBI 患者(77.28~89.28)万,给家庭和社会造成了巨大负担[2]。

TBI 的治疗既包括急性损伤的治疗,也包括继发性后遗症的预防和治疗。近年来,脑肠轴成为研究热点。脑-肠轴是一个双向通路,对中枢神经系统(CNS)和胃肠道稳态至关重要,并调节多种功能,包括内脏疼痛、肠屏障功能、肠道运动和神经行为[3]。近期研究表明,微生物组移植可以减轻动物脊髓损伤和中风的中枢神经系统损伤和功能障碍[4]。此外,益生菌被证明可以降低感染率和住院的脑外伤患者在

重症监护病房的时间[4]-[6], 但未有研究追踪对 TBI 的认知和行为结果有无影响。因此, 本研究通过前期干预、后期追踪评估早期肠道补充益生菌对重型 TBI 肠道功能以及认知与行为结果的临床疗效, 以期对重型 TBI 的临床治疗提供参考。

2. 对象和方法

2.1. 对象

2024 年在研期间东台市人民医院收治的重型 TBI 行颅内血肿清除术后患者均接受潜在资格评估。本次研究前期共纳入评估 117 例, 不符合纳排标准的共 47 人, 按照随机数字法分为研究组(35 人)与对照组(35 人)。随访脱落 6 例, 脱落率 8.57%。最终研究组(30 人)、对照组(34 人)。

2.2. 纳排标准

2.2.1. 纳入标准

- ① 符合重型创伤性脑损伤诊断[7]标准, 格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分 < 9 分。
- ② 行颅内血肿清除加去骨瓣减压术后。
- ③ 家属均签署知情同意书。

2.2.2. 排除标准

- ① 合并其他严重外伤, 血流动力学不平稳;
- ② 近 1 月有使用益生菌制剂、激素、免疫抑制剂、抗生素、抗肿瘤药物、二甲双胍、乳果糖等;
- ③ 患有胃肠道肿瘤、炎症性肠病、肠易激综合征及既往有行胃肠手术史;
- ④ 不能耐受益生菌补充剂, 依从性差。

3. 方法

3.1. 观察组

采用颅脑损伤术后标准化治疗方案[8]: ① 镇静镇痛: 丙泊酚静脉滴注 0.5~4.0 mg/kg/h 维持。每隔 4 h 根据 RASS 调整研究药物剂量, 维持恰当的镇静深度; 均予以瑞芬太尼持续镇痛。② 高渗治疗: 间断静脉输注 20%甘露醇(2.5~10.0 mL/kg), 监测血浆渗透压维持在目标值内(肾功能正常: 300~320 mmol/L, 老年人及肾功能异常: 290~300 mmol/L)[9]。③ 亚低温治疗: 核心温度维持在正常范围(36°C~37°C)。术后 24 小时内经鼻饲管开放肠内营养, 每 4 小时经鼻饲管喂养肠内营养液 250 mL。

3.2. 研究组

在观察组治疗方案基础上, 同时予双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊[国药准字 S19993065, 规格 210 mg/粒]鼻饲, 2 粒/次, 2 次/天。两组均连续治疗 4 周。

3.3. 观察指标

- ① 一般临床资料: 姓名、性别、年龄、术后 GCS 评分、APACHE II 评分;
- ② 肠道功能: 记录首次排便时间, 使用布里斯托粪便分型量表评估粪便性状, 记录胃肠道并发症(腹胀、腹泻、便秘的发生率)。
- ③ 肠内营养耐受性: 入科前 3 天每 4 小时喂养前使用传统注射器抽吸法监测胃残余量, 12 小时内胃残余量均小于 250 mL, 同时无呕吐、腹胀、腹痛情况, 提示喂养状况稳定, 记录稳定时间。
- ④ 营养代谢情况: 术后第 1 d、干预 1 月的血清前白蛋白、上臂肌围、三头肌皮褶厚度。
- ⑤ 神经功能预后: 格拉斯哥预后评分(GOS)于出院 3 个月及发病后 6 个月进行评估, 统计出院 6 个月内病死率。

4. 统计学分析

采用 SPSS 27.0 进行数据处理与统计学分析, 年龄、血清白蛋白、上臂肌围、三头肌皮褶厚度等符合

正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 具有方差齐性, 行独立样本 t 检验。APACHE II 评分、入院时 GCS 评分等不满足正态分布的计量资料以 M (Q25, Q75) 表示, 行非参数检验。性别等计数资料以例(%)表示, 组间比较行 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

5. 结果

5.1. 基线资料对比

两组在性别、年龄、术后 GCS 评分、APACHE II 评分、血清白蛋白、上臂肌围、三头肌皮褶厚度基线资料不存在统计学差异。具体见表 1。

Table 1. Comparison of baseline characteristics between the two groups of patients
表 1. 两组患者基线资料比较

组别	例数(例)	男性 (例(%))	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 [分, M (Q25, Q75)]	术后 GCS 评分 [分, M (Q25, Q75)]	血清白蛋白 (g/L)	上臂肌围	三头肌皮褶 厚度
研究组	30	20 (66.67)	64.07 \pm 8.93	16 (13, 17)	6 (5, 6)	31.49 \pm 6.24	22.77 \pm 5.29	12.85 \pm 8.40
对照组	34	19 (55.89)	61.65 \pm 12.64	14 (11, 17)	5 (4, 7)	32.32 \pm 7.08	24.78 \pm 4.90	10.95 \pm 6.52
t 值		0.874	0.874	0.954	0.791	-0.495	-1.587	1.014
P 值		0.386	0.386	0.344	0.432	0.622	0.118	0.314

5.2. 两组短期肠道功能及营养代谢比较

比较两组术后首次排便时间、喂养状况稳定时间、胃肠道并发症发生率、干预 2 周的白蛋白。其中首次排便时间(2.61 \pm 1.45 天 vs. 3.36 \pm 1.48 天)、喂养状况稳定时间(5.47 \pm 2.62 天 vs. 7.24 \pm 2.93 天)均显著短于对照组($P < 0.05$), 腹胀发生率亦显著低于对照组(30.00% vs. 55.88%, $P < 0.05$), 且血清白蛋白水平更高(30.77 \pm 5.26 g/L vs. 27.31 \pm 4.22 g/L, $P < 0.01$); 两组间腹泻发生率及便秘发生率差异无统计学意义。具体见表 2。

Table 2. Comparison of bowel function and nutritional metabolism between the two groups
表 2. 两组患者肠道功能及营养代谢比较

组别	例数 (例)	首次排便时间 (天, $\bar{x} \pm s$)	喂养状况稳定时 间(天, $\bar{x} \pm s$)	胃肠道并发症发生率			血清白蛋白 (g/L)
				腹胀(例, %)	腹泻(例, %)	便秘(例, %)	
研究组	30	2.61 \pm 1.45	5.47 \pm 2.62	9 (30.00)	7 (20.00)	3 (10.00)	30.77 \pm 5.26
对照组	34	3.36 \pm 1.48	7.24 \pm 2.93	19 (55.88)	2 (5.88)	10 (29.41)	27.31 \pm 4.22
χ^2/t 值		-2.050	-2.533	0.641	4.016	3.710	-2.869
p 值		0.045	0.014*	0.423	0.045*	0.054	0.006*

注: *代表 $P < 0.05$, 数据具有显著性差异。

5.3. 两组神经功能预后

在神经功能预后方面, 两组患者出院后 3 个月与 6 个月的 GOS 评分比较, 以及出院 6 个月内的病死率(6.67% vs. 14.70%)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体见表 3。

Table 3. Comparison of neurological outcomes between the two groups
表 3. 两组神经功能预后

组别	例数 (例)	出院 3 月后 GOS 评分 [分, M (Q25, Q75)]	出院 6 月后 GOS 评分 [分, M (Q25, Q75)]	出院 6 月内病死率 (例, %)
研究组	30	4 (3, 4)	4 (3, 4)	2 (6.67)
对照组	34	4 (3, 4)	4 (3, 4)	5 (14.70)
χ^2/U 值		-0.355	-0.559	1.057
P 值		0.722	0.576	0.304

6. 讨论

创伤性脑损伤对包括胃肠道在内的其他器官系统有严重影响[10], 影响发病率和死亡率[11][12]。少数对创伤性脑损伤后慢性胃肠道症状的研究主要集中在包括食物不耐受[13]和胃轻瘫在内的住院并发症上。营养和药物吸收对恢复至关重要。约 50% 的重度 TBI 患者经历喂养不耐受, 尤其是在伤后第一周, 这与伤情严重程度有关[13]。而 TBI 腹泻的发生率重症监护室患者占 10.5%~74% [13]-[15]与住院时间呈正相关, 腹泻可能不是 TBI 的特异性结果, 因为它有很高的危重病人接受肠内营养的发生率。其他 TBI 患者所经历的 GI 相关结果包括胃轻瘫和食管下段功能受损[16], 这也助长了食物不耐受。GI 的递阶神经控制运动, 特别是上消化道的运动, 包括调节通过 ANS 和肠神经系统(ENS)。这两个系统都是受到 TBI 的负面影响, 并可能导致早期胃肠道住院 TBI 患者的运动障碍。黏膜屏障功能障碍经常被认为是 TBI 的一个主要结果, 有助于长期后遗症。有效屏障需要一个完整的上皮细胞层, 由细胞间连接蛋白复合物组成紧密连接, 粘附连接, 和允许腔内内容物的选择性通过[17]。屏障调节态平衡需要上皮细胞间复杂的相互作用, 免疫细胞, 和肠胶质细胞。

关于创伤性脑损伤对结肠功能影响的直接研究目前仍较为有限, 其具体作用机制尚未被充分阐明。尤其值得关注的是, 肠道功能的早期变化在创伤性脑损伤从急性期转向慢性进展的过程中所起的作用, 目前了解甚少。在损伤急性期(例如创伤后 6 小时), 研究表明创伤性脑损伤并未立即引起结肠黏膜明显损伤或通透性增加。然而, 随时间推移, 慢性期的改变逐渐显现。至损伤后 28 天, 结肠组织开始出现明确的形态学变化, 这些变化与结肠对炎症的反应特征相一致。与此对应, 在相同时间点, 结肠的细胞旁通透性显著增强, 而小肠并未出现类似现象, 这进一步证实了肠道对创伤性脑损伤的反应不仅具有时间上的延迟性, 还存在区域特异性——结肠似乎更易在慢性期受到影响。

这些慢性改变的重要性, 在与肠道微生物群的关联中尤为突出。创伤后结肠通透性增加可能促进微生物或相关产物的易位, 进而影响全身炎症与免疫状态。临床观察数据为此提供了有力支持: 存活超过一年的创伤性脑损伤患者, 因脓毒症并发症死亡的风险是健康人群的 12 倍, 而因消化系统相关疾病死亡的风险也达到同龄普通人群的 2.5 倍。这一数据突显了肠道健康在创伤性脑损伤长期预后中的关键地位。综上所述, 胃肠道很可能在创伤性脑损伤的长期病理生理演变中扮演着关键角色, 不仅可能参与神经炎症反应的维持与加剧, 也可能直接影响患者的全身健康状况、并发症风险及生活质量。

本研究通过随机对照试验证实, 早期补充益生菌可显著改善重型 TBI 患者的肠道功能, 表现为首次排便时间提前、肠内营养耐受性增强及营养指标水平提升, 这与罗书引等[18]的研究结果一致, 说明益生菌可通过竞争性抑制病原菌定植、增强肠道屏障功能及促进短链脂肪酸产生等方式优化胃肠动力。然而, 与近期动物实验揭示的益生菌通过脑肠轴发挥神经保护作用的机制不同, 本研究中两组患者的 GOS 评分及 6 个月病死率均无显著差异, 这可能提示肠道功能改善与中枢神经恢复之间存在非线性的、延迟的关联, 而非短期直接效应, 或者该效应的强度远低于本研究设计的检测能力; 此外, 干预时长(2 周)或许足

以启动肠道修复，但不足以持续调节慢性神经炎症及神经再生过程，而 Holcomb 团队[19]研究表明益生菌对神经行为结局的改善需长期干预方可显现。基于本研究的经验和教训，未来的研究应采用“双盲、安慰剂对照”设计，通过严格的样本量计算确保足够的统计效能，并采用包含神经心理成套测验在内的多维度、高敏感度的结局评估体系，同时结合粪便宏基因组测序、血清炎症因子检测等手段，以期在临床疗效和作用机制上实现突破。

声明

本研究经东台市人民医院伦理委员会通过(伦理批件号: AF-29-01.0-20240108), 所有治疗及检测均经患者家属同意。

基金项目

江苏医药职业学院校地协同创新研究项目(20239509)。

参考文献

- [1] Vavilala, M.S., Muangman, S., Waitayawinyu, P., Roscigno, C., Jaffe, K., Mitchell, P., *et al.* (2007) Impaired Cerebral Autoregulation in Infants and Young Children Early after Inflicted Traumatic Brain Injury: A Preliminary Report. *Journal of Neurotrauma*, **24**, 87-96. <https://doi.org/10.1089/neu.2006.0058>
- [2] Jiang, J., Gao, G., Feng, J., Mao, Q., Chen, L., Yang, X., *et al.* (2019) Traumatic Brain Injury in China. *The Lancet Neurology*, **18**, 286-295. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30469-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30469-1)
- [3] Mayer, E.A. and Tillisch, K. (2011) The Brain-Gut Axis in Abdominal Pain Syndromes. *Annual Review of Medicine*, **62**, 381-396. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-012309-103958>
- [4] Menzel, L., Kleber, L., Friedrich, C., Hummel, R., Dangel, L., Winter, J., *et al.* (2016) Progranulin Protects against Exaggerated Axonal Injury and Astrogliosis Following Traumatic Brain Injury. *Glia*, **65**, 278-292. <https://doi.org/10.1002/glia.23091>
- [5] Namjoshi, D.R., Cheng, W.H., McInnes, K.A., Martens, K.M., Carr, M., Wilkinson, A., *et al.* (2014) Merging Pathology with Biomechanics Using CHIMERA (closed-Head Impact Model of Engineered Rotational Acceleration): A Novel, Surgery-Free Model of Traumatic Brain Injury. *Molecular Neurodegeneration*, **9**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-55>
- [6] McNamara, E.H., Grillakis, A.A., Tucker, L.B. and McCabe, J.T. (2020) The Closed-Head Impact Model of Engineered Rotational Acceleration (CHIMERA) as an Application for Traumatic Brain Injury Pre-Clinical Research: A Status Report. *Experimental Neurology*, **333**, Article ID: 113409. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113409>
- [7] Cifu, D., Hurley, R., Peterson, M., Cornis-Pop, M., Rikli, P.A., Ruff, R.L., *et al.* (2009) Clinical Practice Guideline: Management of Concussion/mild Traumatic Brain Injury. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*, **46**, CP1. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2009.06.0076>
- [8] Kochanek, P.M., Tasker, R.C., Carney, N., Totten, A.M., Adelson, P.D., Selden, N.R., *et al.* (2019) Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, Executive Summary. *Neurosurgery*, **84**, 1169-1178. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz051>
- [9] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症管理专家共识(2020 版) [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(19): 1443-1458.
- [10] Sundman, M.H., Chen, N., Subbian, V. and Chou, Y. (2017) The Bidirectional Gut-Brain-Microbiota Axis as a Potential Nexus between Traumatic Brain Injury, Inflammation, and Disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, **66**, 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.05.009>
- [11] Lim, H.B. and Smith, M. (2007) Systemic Complications after Head Injury: A Clinical Review. *Anaesthesia*, **62**, 474-482. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.04998.x>
- [12] Harrison-Felix, C.L., Whiteneck, G.G., Jha, A., DeVivo, M.J., Hammond, F.M. and Hart, D.M. (2009) Mortality over Four Decades after Traumatic Brain Injury Rehabilitation: A Retrospective Cohort Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **90**, 1506-1513. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.03.015>
- [13] Norton, J.A., Ott, L.G., McClain, C., Adams, L., Dempsey, R.J., Haack, D., *et al.* (1988) Intolerance to Enteral Feeding in the Brain-Injured Patient. *Journal of Neurosurgery*, **68**, 62-66. <https://doi.org/10.3171/jns.1988.68.1.0062>
- [14] Vieira, L.V., Pedrosa, L.A.C., Souza, V.S., Paula, C.A. and Rocha, R. (2018) Incidence of Diarrhea and Associated Risk

- Factors in Patients with Traumatic Brain Injury and Enteral Nutrition. *Metabolic Brain Disease*, **33**, 1755-1760. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0287-2>
- [15] Li, X., Yang, Y., Ma, Z.F., *et al.* (2020) Enteral Combined with Parenteral Nutrition Improves Clinical Outcomes in Patients with Traumatic Brain Injury. *Nutritional Neuroscience*, **25**, 530-536.
- [16] Saxe, J.M., Ledgerwood, A.M., Lucas, C.E. and Lucas, W.F. (1994) Lower Esophageal Sphincter Dysfunction Precludes Safe Gastric Feeding after Head Injury. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, **37**, 581-586. <https://doi.org/10.1097/00005373-199410000-00010>
- [17] Fasano, A. and Shea-Donohue, T. (2005) Mechanisms of Disease: The Role of Intestinal Barrier Function in the Pathogenesis of Gastrointestinal Autoimmune Diseases. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, **2**, 416-422. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0259>
- [18] 罗书引, 冯二艳, 潘幸尧, 等. 序贯肠内营养联合益生菌在重型颅脑损伤病人中的应用效果[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(5): 687-690.
- [19] Holcomb, M., Marshall, A.G., Flinn, H., Lozano-Cavazos, M., Soriano, S., Gomez-Pinilla, F., *et al.* (2025) Probiotic Treatment Induces Sex-Dependent Neuroprotection and Gut Microbiome Shifts after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **22**, Article No. 114. <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03419-1>