

DOI:10.13350/j.cjpb.250210

• 论著 •

静息能量消耗肠内外营养支持下重症颅脑损伤患者 口腔菌群的变化及预后相关性研究*

李海红¹, 于晓蕊², 代志新³, 李国京¹, 刘永杰^{1**}

(1. 河北省沧州市中心医院, 河北沧州 061000; 2. 河北省沧州市中心血站; 3. 河北省沧州中西医结合医院)

【摘要】 目的 本研究旨在探讨重症颅脑损伤患者在肠内营养(EN)和肠外营养(PN)支持下,静息能量消耗(REE)的变化,并研究口腔菌群的变化及其与患者预后的相关性。方法 本研究选取2023年1月至2024年3月在河北省沧州市中心医院入ICU时间48号内的重症颅脑损伤患者100例,随机分为肠内营养组(EN组, $n=50$)和肠外营养组(PN组, $n=50$)。通过间接量热法在入ICU后24 h内、72 h、7 d和14 d测量患者的REE,同时在相同时间点采集口腔菌群样本,使用16S rRNA基因测序技术分析菌群多样性和结构。预后评估包括ICU住院时间、总住院时间及格拉斯哥预后评分(GOS)。结果 EN组和PN组在入ICU后24 h内、72 h、7 d和14 d的REE分别为(1850.32±210.45) kcal/day、(1802.18±195.67) kcal/day ($P=0.235$)、(1920.45±220.34) kcal/day、(1885.47±210.12) kcal/day ($P=0.429$)、(1955.67±230.56) kcal/day、(1902.58±220.34) kcal/day ($P=0.224$)、(1998.34±240.67) kcal/day、(1940.45±230.12) kcal/day ($P=0.204$),两组间差异均无统计学意义。EN组和PN组在各时间点的Shannon指数均呈现增加趋势,但差异无统计学意义。ICU住院时间和总住院时间在EN组和PN组之间无差异,分别为(14.32±4.56)d、(13.89±4.34)d ($P=0.538$)和(30.45±7.89)d、(29.98±7.56)d ($P=0.449$)。GOS评分的分布在两组之间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.566, P=0.904$)。REE与Shannon指数在入ICU后24 h内、72 h和7 d显示出显著的正相关性,相关系数分别为0.215 ($P=0.032$)、0.198 ($P=0.046$)和0.223 ($P=0.027$);入ICU后14 d的相关系数为0.189 ($P=0.055$),未达到统计学显著性。Shannon指数与ICU住院时间、总住院时间以及GOS评分之间的相关性均未达到统计学显著性 ($P>0.05$)。结论 重症颅脑损伤患者在肠内营养和肠外营养支持下的静息能量消耗和口腔菌群变化趋势相似,2种营养支持方式对REE和口腔菌群的影响无显著差异。尽管REE与口腔菌群多样性在早期阶段存在显著的正相关性,但口腔菌群多样性与患者预后之间未观察到显著相关性。

【关键词】 重症颅脑损伤;静息能量消耗;肠内营养;肠外营养;口腔菌群

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)02-0182-08

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Feb.;20(02):182-189.]

Changes and prognostic relevance of oral flora in patients with severe craniocerebral injury supported by resting energy depletion enteral and parenteral nutrition

LI Haihong¹, YU Xiaorui², DAI Zhixin³, LI Guojing¹, LIU Yongjie¹ (1. Cangzhou City Central Hospital, Hebei Province, Cangzhou, Hebei 061000, China; 2. Cangzhou Central Blood Station, Hebei Province; 3. Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital in Hebei Province)***

【Abstract】 **Objective** To investigate the changes in resting energy expenditure (REE) in patients with severe craniocerebral injury under enteral nutrition (EN) and parenteral nutrition (PN) support, and to study the changes in oral flora and their correlation with patient prognosis. **Methods** A total of 100 patients with severe craniocerebral injury who were admitted to the ICU within 48 days in Cangzhou Central Hospital, Hebei Province from January 2023 to March 2024 were randomly divided into enteral nutrition group (EN group, $n=50$) and parenteral nutrition group (PN group, $n=50$). The patients' REE was measured by indirect calorimetry within 24 h, 72 h, 7 d, and 14 d after admission to the ICU. Oral flora samples were collected at the same time points, and the diversity and structure of the flora were analyzed using 16S rRNA gene sequencing technology. Prognostic evaluation included ICU length of stay, total length of stay, and Glasgow Outcome Score (GOS). **Results** The REE in the EN group and the PN group within 24 h, 72 h, 7 d, and 14 d after admission to the ICU were (1850.32±210.45) kcal/day and (1802.18±195.67) kcal/day ($P=0.235$), (1920.45±220.34) kcal/day and (1885.47±210.12) kcal/day ($P=0.429$), (1955.67±230.56) kcal/day and (1902.58±220.34)

* **【基金项目】** 河北省卫生健康委员会医学科学研究计划项目(No. 20242043)。

** **【通讯作者】** 刘永杰, E-mail: liuyongjie1978@163.com

【作者简介】 李海红(1981-), 女, 河北定州人, 本科, 主管护师, 从事神经外科相关护理研究。E-mail: lihaihong77156@163.com

kcal/day ($P=0.224$), (1998, 34 ± 240.67) kcal/day and (1940, 45 ± 230.12) kcal/day ($P=0.204$), respectively. There was no significant difference between the two groups. The Shannon index of the EN group and the PN group showed an increasing trend at each time point, but the difference was not statistically significant. There was no difference in ICU stay and total hospital stay between the EN group and the PN group, which were (14.32 ± 4.56)d, (13.89 ± 4.34)d ($P=0.538$) and (30.45 ± 7.89)d, (29.98 ± 7.56)d ($P=0.449$), respectively. There was no statistically significant difference in the distribution of GOS scores between the two groups ($\chi^2=0.566$, $P=0.904$). REE and Shannon index showed significant positive correlation within 24 h, 72 h and 7 d after ICU admission, with correlation coefficients of 0.215 ($P=0.032$), 0.198 ($P=0.046$) and 0.223 ($P=0.027$), respectively; the correlation coefficient was 0.189 ($P=0.055$) 14 d after ICU admission, which did not reach statistical significance. The correlation between Shannon index and ICU length of stay, total length of stay and GOS score did not reach statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** The trends of resting energy expenditure and oral flora changes in patients with severe craniocerebral injury under enteral nutrition and parenteral nutrition support are similar, and there is no significant difference in the effects of the two nutritional support methods on REE and oral flora. Although there is a significant positive correlation between REE and oral flora diversity in the early stage, no significant correlation was observed between oral flora diversity and patient prognosis.

【Keywords】 severe craniocerebral injury; resting energy expenditure; enteral nutrition; parenteral nutrition; oral flora

重症颅脑损伤 (Severe traumatic brain injury, sTBI) 是临床上常见的急危重症, 其高致残率和高死亡率往往严重损害患者的生命质量, 同时也对医疗资源造成重大挑战^[1-2]。颅脑损伤后, 患者的代谢状态发生明显改变, 主要表现为代谢率的增加和营养需求的变化^[3-4]。静息能量消耗 (Resting Energy Expenditure, REE) 作为衡量患者代谢状态的重要指标, 对于指导营养支持和改善预后具有重要意义。在治疗重症颅脑损伤患者过程中, 肠内营养 (Enteral nutrition, EN) 和肠外营养 (Parenteral nutrition, PN) 是 2 种主要的营养支持方式^[5]。肠内营养通过胃管或肠管直接提供营养, 维护肠道功能和免疫屏障, 而肠外营养则通过静脉输注营养, 适用于肠道功能受损或无法进行肠内营养的患者。尽管已有大量研究探讨了 EN 和 PN 对患者临床结局的影响^[6-7], 但关于其对 REE 及口腔菌群的影响, 尤其是在重症颅脑损伤患者中的研究相对较少。口腔菌群是人体微生物群的重要组成部分, 具有维持口腔健康、预防病原微生物侵袭等功能。近年来, 越来越多的研究表明, 口腔菌群的变化与多种全身性疾病密切相关, 包括心血管疾病^[8-9]、糖尿病^[10] 和神经系统疾病^[11] 等。特别是在重症患者中, 口腔菌群的变化可能对患者的预后产生重要影响。研究表明, 重症患者的口腔菌群多样性显著降低, 潜在致病菌的比例增加^[12]。这种菌群失衡可能导致机会性感染的风险增加, 进而影响患者的恢复过程^[13]。在重症颅脑损伤患者中, 口腔菌群的变化可能更为复杂, 颅脑损伤可能影响患者的免疫功能, 增加口腔感染的风险^[14]。另一方面, 不同的营养支持方式可能对口腔环境产生不同的影响, 进而改变口腔菌群的组成^[15]。例如, Yamada 等^[16] 的研究发现, 接受肠内营养的重症患者比接受肠外营养的患者有更高的口腔菌群多样

性。这种差异可能与肠内营养对维持正常生理功能的作用有关。此外, 口腔菌群与全身炎症反应之间的关系也越来越受到关注。研究表明, 口腔中的某些细菌可能通过血流进入全身循环, 引发或加剧系统性炎症反应^[17]。在重症颅脑损伤患者中, 这种全身性炎症可能进一步加重脑损伤, 影响患者的预后^[18]。因此, 深入了解重症颅脑损伤患者口腔菌群的变化及其与预后的关系, 对于优化治疗策略和改善预后具有重要意义。

本研究旨在探讨重症颅脑损伤患者在肠内外营养支持下, 静息能量消耗 (REE) 的变化, 并研究口腔菌群的变化及其与患者预后的相关性。通过系统测量 REE 和分析口腔菌群, 本探究期望揭示 2 种不同营养支持方式对重症颅脑损伤患者代谢状态和微生物群的影响, 为临床营养支持策略的优化提供科学依据, 亦期望进一步理解口腔微生物群在重症疾病中的作用机制, 从而为改善患者预后提供新的研究方向。

对象和方法

1 研究对象

本研究选取于 2023 年 1 月至 2024 年 3 月在河北省沧州市中心医院入 ICU 时间 48 h 内的重症颅脑损伤患者作为研究对象。入选标准为: (1) 年龄 18~65 岁; (2) 颅脑损伤符合 2017 版《颅脑创伤临床救治指南》的诊断标准; (3) 格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow Coma Scale, GCS) 为 3~8 分; (4) 患者及其法定代理人对研究目的和流程的充分理解和同意。排除标准则为严重感染、免疫缺陷、妊娠以及既往有口腔疾病史的患者。研究对象被随机分为 2 组, 每组 50 名患者。第 1 组为肠内营养组 (Enteral Nutrition, EN), 通过胃管或肠管进行营养支持。第 2 组为肠外营养组 (Parenteral Nutrition, PN), 通过静脉输注营养。研

究方案已提交并获得河北省沧州市中心医院伦理委员会的审查和批准(批准号:2023-370-02)。所有参与者或其法定代理人均在充分知情的情况下签署了知情同意书,确保研究过程符合伦理规范和《赫尔辛基宣言》的要求。

2 基线数据收集

在研究对象入组后,收集每位患者的基本人口统计学信息,包括年龄、性别和既往病史。在患者入ICU时,记录其GCS评分和急性生理与慢性健康评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)。每名患者的基线数据将在入ICU后的24 h内完成收集。

3 静息能量消耗(REE)测量方法

通过间接量热法测量患者在各时间点的REE,包括入ICU后24 h内、72 h、7 d和14 d。测量前,确保患者处于静息状态,禁食至少2 h,水分摄入不受限制。使用Cosmed Quark RMR间接量热仪测量患者的氧气消耗量(VO_2)和二氧化碳产生量(VCO_2),持续测量时间不少于20 min,通过设备内置的软件根据测量的 VO_2 和 VCO_2 值计算REE。

4 口腔菌群采样与分析

本研究在REE测量的相同时间点(入ICU后24 h内、72 h、7 d和14 d)进行口腔菌群的采样。采样前要求患者避免进食、饮水,刷牙或漱口至少2 h。采样工具使用无菌棉签进行样本采集。采样时将无菌棉签在患者口腔内侧面壁、舌背和牙龈缘轻轻擦拭数次,确保采集到充足的菌群样本。采集的棉签立即放入含有DNA保存液的无菌离心管中,迅速置于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中储存,直至进一步分析。样本采集完成后,通过16S rRNA基因测序技术进行口腔菌群的分析。使用微生物DNA提取试剂盒提取样本总DNA。采用特异性引物对16S rRNA基因的V3-V4区域进行PCR扩增,扩增产物通过琼脂糖凝胶电泳检测,以确认目标片段的成功扩增。扩增产物经纯化后,使用Illumina MiSeq平台进行高通量测序。数据处理与分析使用QIIME2(Quantitative Insights Into Microbial Ecology 2)软件进行序列数据的质量控制、拼接和去噪。有效序列与Greengenes数据库进行比对后进行物种注释和分类。

5 预后评估

预后评估主要包括ICU住院时间、总住院时间以及出院时的格拉斯哥预后评分(Glasgow Outcome Scale, GOS)。ICU住院时间能够评估患者在重症监护环境中的恢复情况,反映患者病情的严重程度以及对治疗的反应。总住院时间能够提供关于患者整体恢复情况的全面信息。GOS是一种广泛应用于颅脑损

伤患者预后评估的工具,评分范围从1到5分,分别代表死亡、植物状态、重度残疾、中度残疾和良好恢复。其中,评分为1分表示死亡,2分表示植物状态,3分表示重度残疾(需要他人帮助进行日常生活),4分表示中度残疾(生活独立但无法恢复工作或社交活动),5分表示良好恢复(能够恢复正常工作和社交活动)。

6 统计学分析

本研究统计学分析使用R语言v4.3.0完成。患者基本特征和各项指标的描述性统计量以均值±标准差($Mean \pm SD$)表示。连续变量(REE、ICU住院时间、总住院时间等)使用Shapiro-Wilk检验评估其正态性。如果数据符合正态分布,采用独立样本 t 检验比较组间的差异;如果数据不符合正态分布,则使用非参数检验(如Mann-Whitney U检验)进行比较。分类变量使用卡方检验比较组间的差异。使用重复测量的方差分析(ANOVA with repeated measures)为了分析不同时间点REE的变化,进行事后多重比较采用Bonferroni方法。口腔菌群数据的分析包括 α 和 β 多样性指数的计算和菌群结构的比较。菌群结构的差异分析则采用主坐标分析(Principal Coordinates Analysis, PCoA)和非度量多维尺度分析(Non-metric Multidimensional Scaling, NMDS),并通过Adonis检验(permutational multivariate analysis of variance, PERMANOVA)评估组间差异的显著性。采用Spearman相关分析评估REE变化与口腔菌群变化之间的相关性,以及口腔菌群变化与预后之间的相关性。所有统计分析的显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入100名重症颅脑损伤患者,其中肠内营养组(EN组)和肠外营养组(PN组)各50名患者。患者的平均年龄分别为 45.32 ± 12.47 岁(EN组)和 46.18 ± 11.93 岁(PN组),性别比例分别为30男/20女(EN组)和28男/22女(PN组),2组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。入组时的GCS评分分别为 5.24 ± 1.15 (EN组)和 5.12 ± 1.23 (PN组),APACHE II评分分别为 19.58 ± 4.37 (EN组)和 20.12 ± 4.29 (PN组),2组间差异亦无统计学意义($t = 0.515, 0.646, P > 0.05$)。

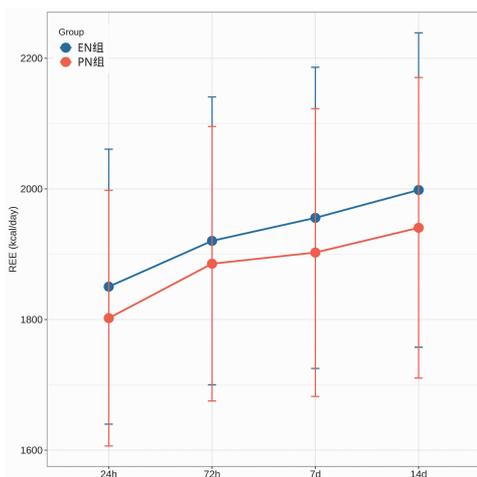
2 静息能量消耗(REE)变化

间接量热法测量的各时间点REE结果显示,2组患者在不同时间点的REE均呈现出动态变化。在入ICU后24 h内,EN组的REE为 1850.32 ± 210.45 kcal/day,PN组为 1802.18 ± 195.67 kcal/day,2组间差异无统计学意义($t = 1.194, P = 0.235$)。在入ICU

后 72 h, EN 组的 REE 升至 1920.45 ± 220.34 kcal/day, PN 组为 1885.47 ± 210.12 kcal/day, 差异无统计学意义 ($t = 0.794, P = 0.429$)。在入 ICU 后 7 d, EN 组的 REE 进一步增至 1955.67 ± 230.56 kcal/day, PN 组为 1902.58 ± 220.34 kcal/day, 2 组间差异无统计学意义 ($t = 1.223, P = 0.224$)。在入 ICU 后 14 d, EN 组的 REE 达到 1998.34 ± 240.67 kcal/day, PN 组为 1940.45 ± 230.12 kcal/day, 差异无统计学意义 ($t = 1.278, P = 0.204$)。尽管 2 组患者的 REE 均有增加趋势, 但组间在各时间点的 REE 变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明在不同营养支持方式下, 重症颅脑损伤患者 REE 变化趋势相似, 均呈逐步增加趋势。

3 EN 组和 PN 组口腔菌群比较

α 多样性分析: 16S rRNA 基因测序技术对各时间点的口腔菌群多样性分析结果显示, EN 组和 PN 组在各时间点的 Shannon 指数均呈现增加趋势(图 1), 但 2 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。入 ICU 后 24 h 内, EN 组的 Shannon 指数为 2.85 ± 0.30 , PN 组为 2.78 ± 0.28 , 2 组间差异无统计学意义 ($t = 1.171, P = 0.244$)。入 ICU 后 72 h, EN 组和 PN 组的 Shannon 指数分别升至 (2.90 ± 0.32 vs 2.83 ± 0.30), 差异无统计学意义 ($t = 1.049, P = 0.296$)。入 ICU 后 7 d, EN 组的 Shannon 指数进一步增至 2.95 ± 0.34 , PN 组为 2.89 ± 0.32 , 2 组间差异无统计学意义 ($t = 0.904, P = 0.368$)。入 ICU 后 14 d, EN 组的 Shannon 指数达到 3.00 ± 0.36 , PN 组为 2.94 ± 0.35 , 差异亦无统计学意义 ($t = 0.825, P = 0.411$)。此外, Chao1 指数和 Simpson 指数在各时间点的组间差异均无统计学意义 ($P_{adj} < 0.05$, 图 1)。



注: 蓝色表示 EN 组, 红色表示 PN 组, 在各时间点比较, 2 组间 REE 均未显示显著统计学差异 ($P > 0.05$); 在各组内, REE 呈现逐步增加的趋势。

图 1 静息能量消耗 (REE) 随时间变化的趋势。

Fig. 1 Trend of resting energy expenditure (REE) over time

4 β 多样性分析

主坐标分析 (PCoA) 结果见图 2, EN 组和 PN 组的样本点在各时间点的分布较为接近, 反映出两组患者的口腔菌群结构变化趋势相似。非度量多维尺度分析 (NMDS) 结果 (图 2) 与 PCoA 分析一致, 进一步证实了 2 组间口腔菌群结构的相似性。Adonis 检验 (PERMANOVA) 结果: 入 ICU 24 h 内: $R^2 = 0.032, P = 0.456$; 入 ICU 72 h: $R^2 = 0.035, P = 0.412$; 入 ICU 7 d: $R^2 = 0.038, P = 0.389$; 入 ICU 14 d: $R^2 = 0.041, P = 0.368$ 。不同营养支持方式在各时间点对口腔菌群结构的影响差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明在不同营养支持方式下, 口腔菌群结构的变化趋势相似。2 组患者的口腔菌群均以 *Firmicutes*、*Bacteroidetes*、*Proteobacteria* 和 *Actinobacteria* 为主 (图 3A), 同时, 属水平 (Genus) 分析显示 2 组样本中主要的口腔微生物属主要包括 *Streptococcus*、*Prevotella*、*Neisseria* 和 *Veillonella* (图 3B)。

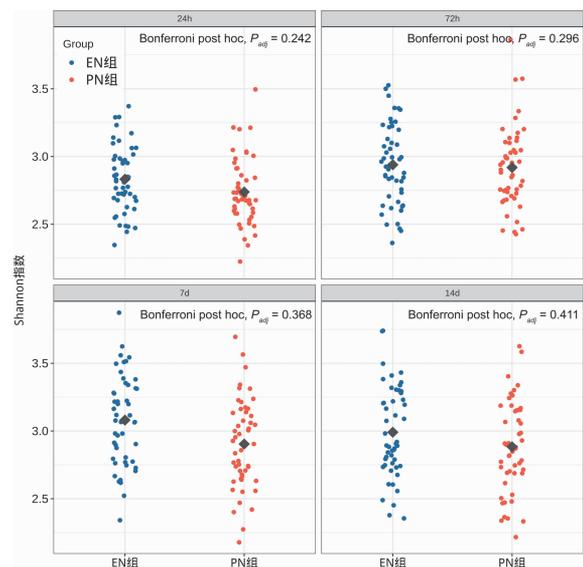


图 2 EN 组和 PN 组口腔菌群的 α 多样性指数在不同时间点和组间比较

Fig. 2 Comparison of the α indices of oral flora in the EN and PN groups at different time points and between groups

5 预后评估结果

患者的平均 ICU 住院时间为 EN 组: 14.32 ± 4.56 d, PN 组: 13.89 ± 4.34 d, 2 组间差异无统计学意义 ($t = 0.618, P = 0.538$)。此外, 在总住院时间方面, 患者的平均总住院时间为 EN 组: 30.45 ± 7.89 d, PN 组: 29.98 ± 7.56 d, 2 组间差异无统计学意义 ($t = 0.532, P = 0.449$), 见图 4。在 GOS 评分方面, EN 组和 PN 组的患者预后 GOS 评分分布相似 (图 5), 2 组间 GOS 评分的分布差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.566, P = 0.904$)。

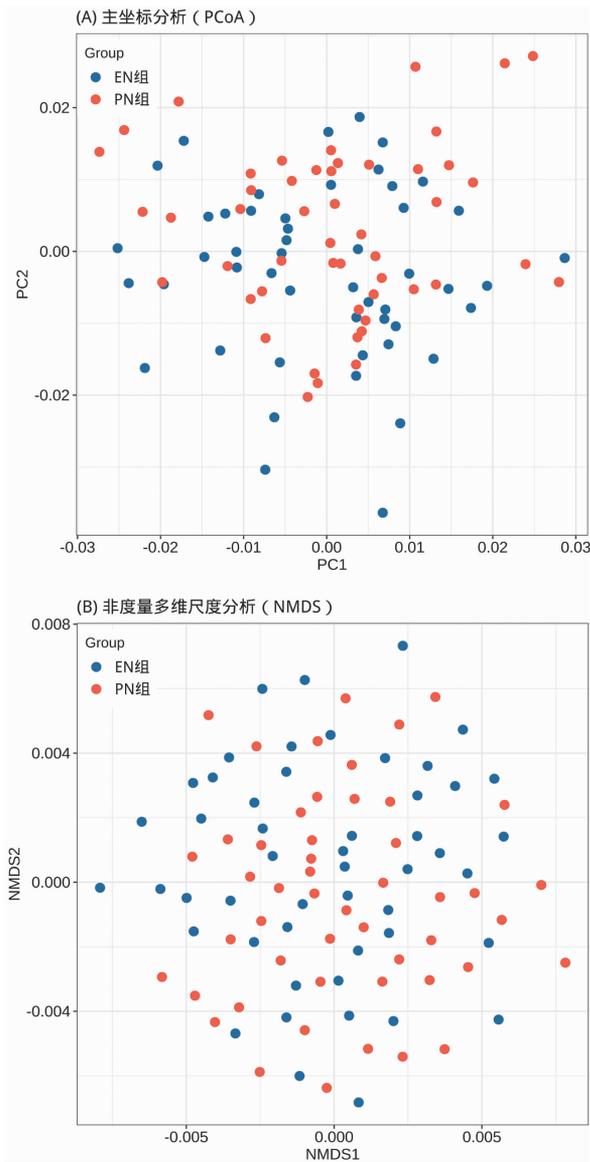


图3 通过主坐标分析(A)和非度量多维尺度分析(B)评估不同时间点和不同营养支持组间菌群的β多样性及结构差异
Fig. 3 β-diversity and structural differences of the microbiota at different time points and between different nutritional support groups were evaluated by principal coordinate analysis (A) and non-metric multidimensional scaling analysis (B)

6 静息能量消耗(REE)与口腔菌群变化的相关性

在入ICU后24 h内,REE与Shannon指数之间的Spearman相关系数为0.215($P=0.032$),显示二者之间存在显著正相关性。在入ICU后72 h,二者之间的Spearman相关系数为0.198($P=0.046$),显示出类似的显著正相关性。在入ICU后7 d,相关系数升至0.223($P=0.027$),表明REE与Shannon指数之间的正相关关系在这一时间点依然存在且显著。入ICU后14 d,相关系数为0.189($P=0.055$)(图6)。

7 口腔菌群变化与预后的相关性

在各时间点,Shannon指数与ICU住院时间和总住院时间之间的Spearman相关分析结果见图7,2者

间无相关性($P>0.05$)。入ICU后24 h内,Shannon指数与ICU住院时间的相关系数为-0.145($P=0.153$),与总住院时间的相关系数为-0.158($P=0.121$)。入ICU后72 h,7 d和14 d,Shannon指数与ICU住院时间的相关系数分别为-0.132($P=0.188$)、-0.137($P=0.174$)和-0.125($P=0.207$),与总住院时间的相关系数分别为-0.145($P=0.153$)、-0.149($P=0.142$)和-0.139($P=0.166$)。结果表明,口腔菌群多样性与ICU住院时间和总住院时间之间未观察到显著的相关性。

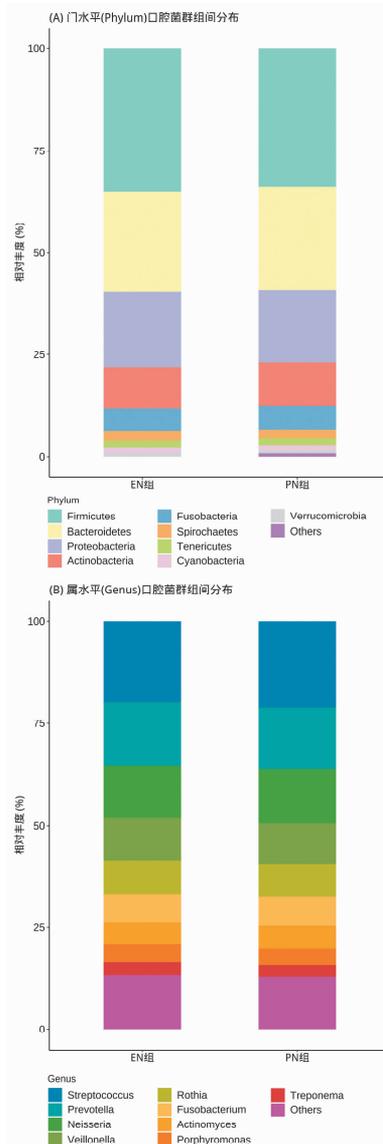


图4 EN组和PN组口腔样本在门水平(Phylum)(A)和属水平(Genus)(B)Top10优势微生物菌落结构
Fig. 4 Top10 microbial colony structure of oral samples in the EN and PN groups at (A) phylum level and (B) genus level

此外,通过Kruskal-Wallis检验评估Shannon指数与GOS评分之间的关系,结果显示在各时间点两者之间的相关性均未达到统计学显著性水平(图8)。入ICU后24 h内, H 值为0.982($P=0.612$);入ICU

后 72 h, H 值为 1.145 ($P=0.564$); 入 ICU 后 7 d, H 值为 1.289 ($P=0.526$); 入 ICU 后 14 d, H 值为 1.034 ($P=0.596$)。结果表明口腔菌群多样性与患者出院时的 GOS 评分之间亦未观察到显著的相关性。

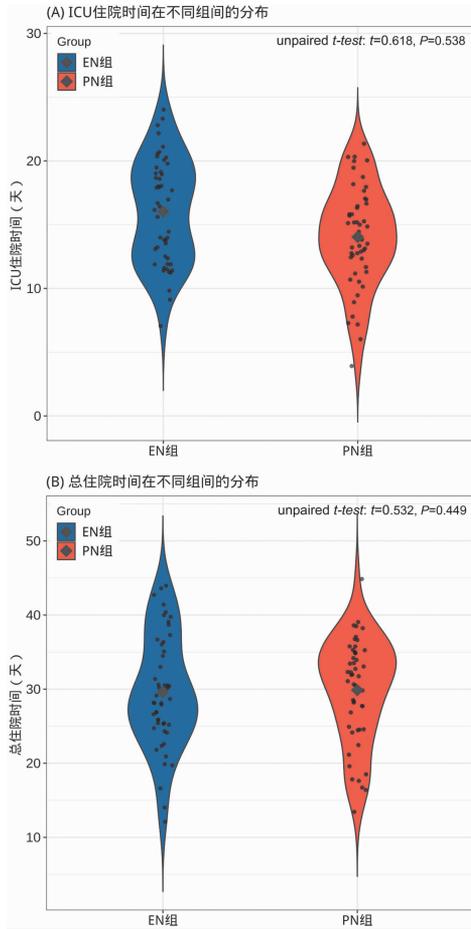


图 5 EN 组和 PN 组患者 ICU 住院时间 (A) 和总住院时间 (B) 的组间分布及比较结果
Fig. 5 Group distribution and comparison of ICU length of stay (A) and total length of stay (L) between the EN group and the PN group

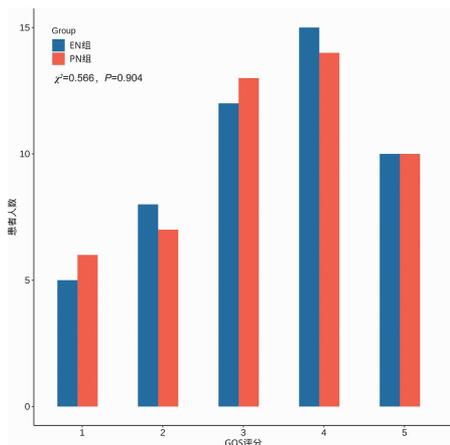


图 6 EN 组和 PN 组患者格拉斯哥预后评分 (GOS) 的组间差异比较和分布情况
Fig. 6 Comparison and distribution of Glasgow Outcome Score between the EN and the PN group

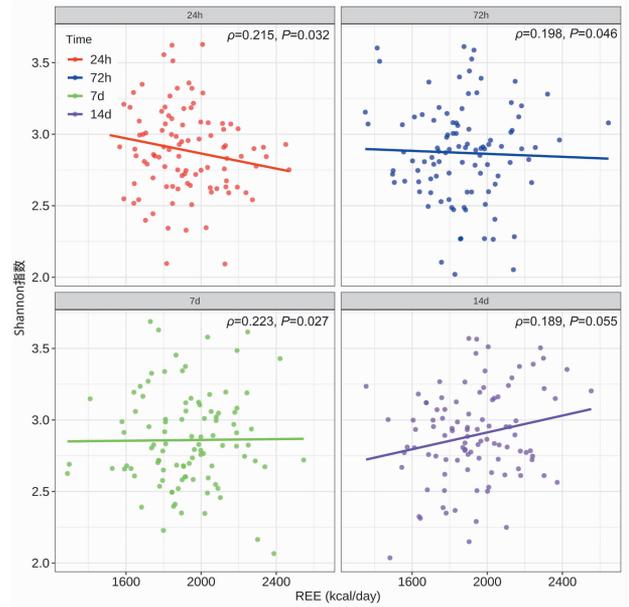


图 7 不同时间点静息能量消耗 (REE) 与 Shannon 指数 Spearman 相关性分析
Fig. 7 Spearman correlation analysis between resting energy expenditure (REE) and Shannon index at different time points

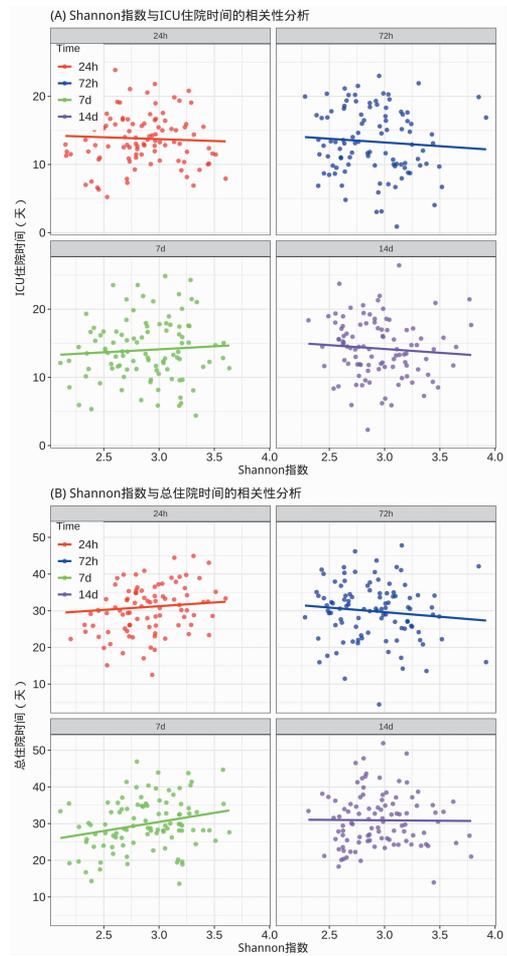


图 8 Shannon 指数与 ICU 住院时间 (A) 和总住院时间 (B) Spearman 相关性分析
Fig. 8 Spearman correlation analysis between the Shannon index and ICU length of stay (A) and total length of stay (B)

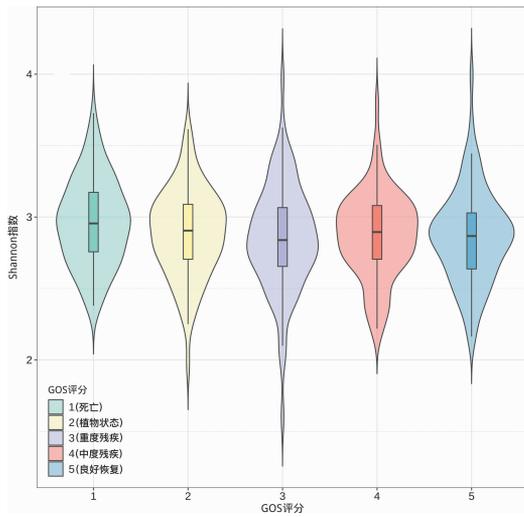


图9 Shannon指数与GOS评分的关系。
Fig. 9 Relationship between Shannon index and GOS score

讨论

本研究探讨了重症颅脑损伤患者在肠内营养(EN)和肠外营养(PN)支持下,静息能量消耗(REE)和口腔菌群的变化及其与预后的相关性。通过系统测量REE和分析口腔菌群,研究揭示了2种不同营养支持方式对重症颅脑损伤患者代谢状态和微生物群的影响,为优化临床营养支持策略提供了科学依据。本研究结果显示,在不同时间点,EN组和PN组患者的REE均呈现逐步增加的趋势,但2组间的差异无统计学显著性。这一结果与既往研究一致,表明重症颅脑损伤患者的代谢率在急性期显著增加,这可能与创伤应激反应和全身炎症反应有关^[19]。尽管EN和PN的营养支持方式不同,但对REE的影响在本研究中未显示出显著差异,提示在代谢调控方面,肠内和肠外营养可能具有相似的效果^[20]。这一结果提示在无法进行肠内营养时,肠外营养也可能提供相似的代谢支持。口腔菌群的多样性和结构分析结果显示,EN组和PN组在各时间点的Shannon指数均呈现增加趋势,但2组间差异不显著,这表明不同营养支持方式对口腔菌群的影响较为相似。口腔菌群结构的主坐标分析(PCoA)和非度量多维尺度分析(NMDS)进一步证实了这一点,Adonis检验结果也显示2组间的菌群结构差异无显著性,这与既往研究表明营养支持方式对口腔菌群的影响可能较为有限的结论一致^[21],具体而言,口腔菌群主要由 *Firmicutes*、*Bacteroidetes*、*Proteobacteria* 和 *Actinobacteria* 等门组成,这与健康人群的口腔菌群组成相似^[22]。在属水平上,主要的菌群包括 *Streptococcus*、*Prevotella*、*Neisseria* 和 *Veillonella*,这些菌群在口腔健康和疾病中均发挥重要作用^[23]。研究中未观察到显著的差异,可能与重症

颅脑损伤患者普遍使用抗生素和其他药物的影响有关^[24]。然而,近年来的研究表明,口腔菌群与全身健康状况密切相关。例如,某些口腔病原菌可能通过血流进入循环系统,引发或加剧全身炎症反应^[17]。在重症患者中,这种全身性炎症可能进一步影响患者的恢复过程。因此,虽然本研究未发现营养支持方式对口腔菌群的显著影响,但口腔菌群的变化仍可能对患者预后产生潜在影响。在ICU住院时间、总住院时间和格拉斯哥预后评分(GOS)方面,EN组和PN组患者的预后评估结果均未显示出显著差异。这表明对于重症颅脑损伤患者,肠内营养和肠外营养两种支持方式在预后指标上的效果相似。既往研究也表明,在重症监护环境中,合理的营养支持,无论是肠内还是肠外,都对改善患者预后至关重要^[25]。

在本研究中,REE与口腔菌群多样性(Shannon指数)在早期阶段(入ICU后24h内、72h和7d)显示出显著的正相关性,而在14d时相关性虽存在但未达到统计学显著性。这表明在重症颅脑损伤患者中,代谢状态与口腔菌群多样性在早期阶段存在一定的关联。这一发现提示,口腔菌群可能在反映患者代谢状态和炎症反应方面具有潜在价值^[26]。近期研究表明,口腔菌群可能通过多种机制影响全身代谢状态。例如,某些口腔菌群可能参与短链脂肪酸的产生,进而影响宿主的能量代谢^[27]。此外,口腔菌群的变化可能通过影响免疫系统功能,间接影响患者的代谢状态^[28]。因此,本研究观察到的REE与口腔菌群多样性的相关性可能反映了这些复杂的相互作用。尽管研究中未观察到口腔菌群多样性(Shannon指数)与ICU住院时间、总住院时间以及GOS评分之间的显著相关性,但这一结果并不排除口腔菌群对患者预后潜在的影响。既往研究已表明,口腔菌群失调与多种全身性疾病的预后密切相关^[29]。在重症颅脑损伤患者中,口腔菌群可能通过多种途径影响预后。例如,口腔菌群失衡可能增加呼吸道感染的风险^[30],而呼吸道感染是影响重症患者预后的重要因素。另外,某些口腔菌群可能通过产生神经活性物质,直接或间接影响大脑功能^[31],这在颅脑损伤患者的恢复过程中可能具有特殊意义。未来研究需进一步探讨口腔菌群在重症患者中的作用机制,可能通过更大样本量和更长随访时间来揭示其与预后之间的复杂关系。

本研究系统探讨了重症颅脑损伤患者在肠内营养和肠外营养支持下的静息能量消耗和口腔菌群变化。结果显示,2种营养支持方式对REE和口腔菌群的影响无显著差异,且口腔菌群多样性与患者预后未显示出显著相关性。尽管如此,早期阶段REE与口腔菌群多样性在早期阶段的正相关性提示口腔菌群可能在反映

患者代谢状态方面具有潜在价值。但本研究仍存在一定局限性,样本量较小可能会影响统计分析的效力,且研究为单中心进行,结果的广泛适用性有待在不同医院和更大样本中验证。此外,口腔菌群的采样和分析方法可能存在技术局限,未来的研究将考虑结合多种微生物组学技术,以获得更全面的菌群信息,并进一步探讨口腔菌群在重症患者中的作用机制,从而为改善患者预后提供新的干预策略。

【参考文献】

- [1] Karagianni MD, Brotis AG, Gatos C, et al. Neuromonitoring in Severe Traumatic Brain Injury: A Bibliometric Analysis [J]. *Neurocrit Care*, 2022, 36(3): 1044-1052.
- [2] 李文静, 孙炜, 方和, 等. 颅脑损伤术后颅内感染脑脊液标本病原菌分布特点及耐药性分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(10): 1211-1214.
- [3] Dietvorst S, Depreitere B, Meyfroidt G. Beyond intracranial pressure: monitoring cerebral perfusion and autoregulation in severe traumatic brain injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2023, 29(2): 85-88.
- [4] Pinggera D, Steiger R, Bauer M, et al. Repeated (31)P-magnetic resonance spectroscopy in severe traumatic brain injury: Insights into cerebral energy status and altered metabolism [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(20): 2822-2830.
- [5] Krishnamoorthy V, Komisarow JM, Laskowitz DT, et al. Multiorgan dysfunction after severe traumatic brain injury: Epidemiology, mechanisms, and clinical management [J]. *Chest*, 2021, 160(3): 956-964.
- [6] Alsharif DJ, Alsharif FJ, Aljuraiban GS, et al. Effect of supplemental parenteral nutrition versus enteral nutrition alone on clinical outcomes in critically ill adult patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2968.
- [7] Amano K, Maeda I, Ishiki H, et al. Effects of enteral nutrition and parenteral nutrition on survival in patients with advanced cancer cachexia: Analysis of a multicenter prospective cohort study [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(3): 1168-1175.
- [8] 任悦冉. 卒中相关性肺炎患者的口腔菌群与功能预后不良的相关性研究[D]. 南方医科大学, 2023.
- [9] Group EKC. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2024, 12(1): 51-60.
- [10] 周鸿运. 口腔菌群在2型糖尿病并认知障碍中的变化特点及相关性研究[D]. 山东: 山东大学, 2023.
- [11] 赵呈智, 陈筑, 李多云. 微生物协同作用和生态失调与牙周病关系的研究进展[J]. *中华口腔医学杂志*, 2021, 56(3): 301-305.
- [12] Zhu XX, Yang XJ, Chao YL, et al. The potential effect of oral microbiota in the prediction of mucositis during radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *EBioMedicine*, 2017, 18: 23-31.
- [13] Akutsu Y, Matsubara H, Shuto K, et al. Pre-operative dental brushing can reduce the risk of postoperative pneumonia in esophageal cancer patients [J]. *Surgery*, 2010, 147(4): 497-502.
- [14] Mira A, Simon-Soro A, Curtis MA. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries [J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44 Suppl 18(S23-S38).
- [15] Takeshita T, Yasui M, Tomioka M, et al. Enteral tube feeding alters the oral indigenous microbiota in elderly adults [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77(19): 6739-6745.
- [16] Yamada T, Shimizu K, Ogura H, et al. Rapid and sustained long-term decrease of fecal short-chain fatty acids in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39(5): 569-577.
- [17] Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(1): 30-44.
- [18] Correa JD, Fernandes GR, Calderaro DC, et al. Oral microbial dysbiosis linked to worsened periodontal condition in rheumatoid arthritis patients [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8379.
- [19] Sabet N, Soltani Z, Khaksari M. Multipotential and systemic effects of traumatic brain injury [J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 357: 577619.
- [20] Pardo E, Lescot T, Preiser JC, et al. Association between early nutrition support and 28-day mortality in critically ill patients: the FRANS prospective nutrition cohort study [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 7.
- [21] Muratore E, Leardini D, Baccelli F, et al. The emerging role of nutritional support in the supportive care of pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1075778.
- [22] Baker JL, Mark Welch JL, Kauffman KM, et al. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2024, 22(2): 89-104.
- [23] Herremans KM, Riner AN, Cameron ME, et al. The oral microbiome, pancreatic cancer and human diversity in the age of precision medicine [J]. *Microbiome*, 2022, 10(1): 93.
- [24] Aitken SL, Sahasrabhojane PV, Kontoyiannis DP, et al. Alterations of the oral microbiome and cumulative carbapenem exposure are associated with *Stenotrophomonas maltophilia* infection in patients with acute myeloid leukemia receiving chemotherapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(9): 1507-1513.
- [25] 冯继伟. 早期肠内营养联合益生菌在高位脊髓损伤术后脱机患者中的应用效果分析[D]. 山西: 山西医科大学, 2023.
- [26] Bao M, Wang K, Li J, et al. ROS Scavenging and inflammation-directed polydopamine nanoparticles regulate gut immunity and flora therapy in inflammatory bowel disease [J]. *Acta Biomater*, 2023, 161: 250-264.
- [27] Olsen I, Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut? [J]. *J Oral Microbiol*, 2019, 11(1): 1586422.
- [28] Kilian M, Chapple IL, Hannig M, et al. The oral microbiome—an update for oral healthcare professionals [J]. *Br Dent J*, 2016, 221(10): 657-666.
- [29] Min Z, Yang L, Hu Y, et al. Oral microbiota dysbiosis accelerates the development and onset of mucositis and oral ulcers [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1061032.
- [30] Scannapieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly [J]. *Periodontol* 2000, 2016, 72(1): 153-175.
- [31] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.