

• 综述 •

急性呼吸功能不全患者营养代谢的研究进展

廖新成, 郭光华

(南昌大学第一附属医院烧伤科, 江西 南昌 330006)

急性呼吸功能不全 (ARI) 患者早期机体处于高分解代谢状态, 合成代谢明显受限, 能量及蛋白质等营养物质摄入不足, 常常导致营养不良。随着病情的发展, 长时间的负氮平衡可逐渐影响机体组织、器官的结构和功能, 严重时可导致多器官功能衰竭, 病死率极高。营养支持治疗可通过调整并改善机体能量及营养代谢状态, 维护组织和器官的基本功能, 减少并发症的发生, 可有效降低病死率。因此, 对于 ARI 患者及时、有效的营养支持意义重大。

1 急性呼吸功能不全 (ARI) 营养代谢特点及物质与能量代谢机制

1.1 ARI 患者的营养代谢特点: 临床上, ARI 主要表现为急性肺损伤 (ALI) 和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)。根据临床病情变化, 可将其分为急性期、亚急性期和恢复期 3 个阶段, 急性期主要表现为应激状态下的高代谢反应, 亚急性期可表现为复杂的高代谢和高分解代谢, 当合并肺部感染、发热时, 高分解代谢尤为明显, 恢复期一般以高合成代谢为主。临床观察显示, 住院 ARI 患者中营养不良发生率高达 30%~80%, 几乎 100% 的 ARDS 均存在着营养代谢不良的问题^[1]。

对于大面积烧伤患者, 尤其当头面部烧伤合并吸入性损伤时, 常因呼吸道水肿形成梗阻, 导致 ARI 表现。除热力使大量蛋白变性损伤组织外, 还可因皮肤及肺泡微血管通透性增高引起大量富含蛋白质液体的渗出丢失, 加上肺泡上皮严重损伤造成的肺内气体弥散障碍, 引起机体高碳酸血症, 进而导致胃肠道黏膜充血水肿, 增加了营养不良的发生率及患者的病死率。早期营养摄入不足、胃肠道黏膜缺氧和水肿引起营养吸收障碍以及机体长期处于高分解代谢状态是 ARI 营养不良的重要因素, 若不及时给予合理的营养支持, 病死率极高。

一直以来, 机械通气 (MV) 被视为治疗和抢救 ARI 的重要手段。然而, 接受 MV 治疗 48 h 后患者常形成呼吸机依赖, 并发呼吸机相关性肺炎 (VAP) 以及呼吸机诱导性肺损伤, 病死率高达 20%~71%。尽管通过应用高频振荡通气 (HFOV) 联合肺表面活性物质 (PS) 可显著减轻呼吸机诱导性肺损伤, 抑制肺泡炎症反应, 改善呼吸功能^[2]。然而, MV 治疗时插管直接妨碍患者的正常进食, 导致营养物质摄入不足, 并增加了机体的静息能量消耗 (REE), 可使机体营养状况迅速下降而发生营养不良 (尤其是低蛋白性为主的混合型营养不良)。

1.2 ARI 患者的物质与能量代谢机制: 正常通气的维持有

赖于呼吸肌所产生的动力, 以克服肺和胸壁的弹性阻力和气道阻力。呼吸肌具有足够的收缩力和耐力是保证正常通气所不可缺少的条件, 而呼吸肌肌力和耐受力明显受机体营养状态的影响。

一般来说, 大面积烧伤合并吸入性损伤所致 ARI 者早期无慢性营养不良, 仅表现为应激反应, 随之而来的为高代谢、高分解代谢以及恢复期的高合成代谢。急性期在应激状态下, 机体神经内分泌活性增强出现高分解代谢, 动员机体储备的碳水化合物以提供机体对能量的额外需求, 其中肌糖原和肝糖元是最基本的能量形式, 但很容易被快速消耗殆尽, 继而体内脂肪就被作为供能物质以满足机体进一步的能量需要。然而, Genton 等^[3]研究发现, 重症患者脂肪的利用会受到限制, 可出现严重不足。因此, 在体内分解激素作用下机体蛋白质分解加剧, 尤其是骨骼肌等瘦体组织肌蛋白以及各种结构、功能蛋白的分解消耗; 机体对能量底物利用率的减少, 直接导致血液中支链氨基酸下降, 苯丙氨酸及丙氨酸增加, 尿素氮排出量增加, 出现负氮平衡^[4]。随着肌蛋白的分解, 肌纤维结构也将发生改变, 尤其是膈肌等呼吸肌结构的改变, 加上呼吸肌持续快速的舒缩, ATP、高能磷酸肌酸和糖原等不断消耗, 最终可导致呼吸肌张力、收缩力和耐受力大幅度下降, 以致呼吸肌作功无力, 形成呼吸机依赖。失去皮肤保护作用的烧伤患者, 其营养物质丢失显著增加, 发热、感染以及随着机体防御机制的增强将进一步增加机体的能量消耗, 严重损害了肺的防御和免疫功能, 影响肺泡和支气管上皮细胞的再生和修复, 并可致肺泡分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) 减少, 补体系统活性和吞噬功能降低, 加重肺部感染及呼吸功能障碍。经过急性应激阶段, ARI 患者肾上腺素反应逐渐减弱, 但情况复杂的高代谢状态却仍存在, 尤其当进入气道及肺泡组织修复的恢复期时, 随着机体合成代谢的增强, 对营养物质的需求表现更为明显。因此, 合理的营养支持不仅能够及时补充 ARI 患者机体所需能量物质, 还可通过改善胃肠道结构和功能, 降低机体对应激代谢的反应, 增强机体免疫功能, 减轻机体系统性炎症反应, 为进一步治疗创造有利条件。

2 ARI 患者能量需求与营养目标

2.1 ARI 患者的能量需求: 美国肠内肠外营养学会 (ASPEN) 推荐: 在不能测定能量消耗的情况下, 给卧床的营养不良患者提供 8360 kJ/d 或 125.52 kJ·kg⁻¹·d⁻¹、热氮比 (Q/N) = 100:1。由于缺乏足够的临床数据, Cangelosi 等^[5]建议在危重病初期补充 84~105 kJ (83.68~104.5 kJ·kg⁻¹·d⁻¹) 外源性能量, 以维持机体的正常生理活动; 在应激期之后代谢状态逐渐趋于稳定, 为促进机体的合成代谢, 能量补充可提高到 105~146 kJ (104.5~125.52 kJ·kg⁻¹·d⁻¹)。对于病程较长

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.03.023

基金项目: 江西省自然科学基金项目 (0340078)

通信作者: 郭光华, Email: guogh2000@hotmail.com

及合并感染者,在应激期与代谢稳定后能量的补充需适量增加,可达 $125.5 \sim 146.4 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,否则难以纠正机体低蛋白血症^[6]。

事实上,对于 ARI 患者能量需求的估算非常复杂。临床上,我们在评估患者营养补充量时,不仅要考虑患者当时的实际代谢情况,而且要及时监测各项实验指标,如动脉血气分析、血清生化、血常规及电解质等。对于接受 MV 治疗者还需考虑其 REE 可为正常参考值的 1.5~2.0 倍。总之,对于 ARI 患者的能量供给应遵循急性应激期“限能减负”、恢复期“高能促复”的原则。

2.2 ARI 患者的支持目标: ARI 患者营养支持的总目标就是使患者达到和维持能量及正氮平衡。通过各种营养素的补充,纠正机体低蛋白血症及代谢紊乱、调节免疫功能,降低 VAP 等并发症的发生率与病死率;通过非蛋白热量的补充,减少机体蛋白质的分解,促进蛋白质的合成,恢复正常肌力,增强呼吸功能,纠正机体高碳酸血症。

3 ARI 患者营养支持方案的选择

营养支持方式主要有 3 种:肠内营养(EN)、肠外营养(PN)及部分肠内营养(PEN)联合部分肠外营养(PPN)。循证医学研究表明,80% 的住院患者可完全耐受 EN,10% 可接受 PN 和 EN 混合形式的营养支持,其余 10% 伴严重胃肠道功能障碍是选择 PN 的绝对适应证^[7]。

3.1 EN: EN 作为最安全有效、经济简单的支持方式,不仅更符合机体的生理状态,对体液免疫影响小,还能改善机体免疫功能,减少并发症的发生及降低病死率。目前临床营养支持也已由 PN 为主要的营养方式,转变为经鼻胃或鼻空肠导管途径为主的 EN。并有研究者建议只要胃肠道解剖与功能允许并能安全使用,就应积极采用 EN,当 EN 不可实施时才考虑经静脉途径的 PN^[8]。相关研究表明,胃肠道功能存在(或部分存在)的 ARI 患者,EN 效果明显优于 PN^[9]。对于严重烧伤及吸入性损伤所致 ARI 者,EN 不仅可显著改善患者的营养状况,更重要的是 EN 在保护胃黏膜,维护胃肠道组织结构与屏障功能,预防菌群移位感染等问题上有着 PN 无法替代的作用。

近年来研究表明,在水、电解质及酸碱平衡紊乱初步纠正后 24~48 h 内给予的 EN 支持,可避免因禁食引起的肠黏膜缺血/再灌注(IR)损伤,维持消化道的肠腔屏障、黏膜屏障、免疫屏障和正常菌群屏障功能,有助于预防肠源性感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS)^[10]。对接受 MV 治疗的 ARI 患者,早期 EN 能刺激胃肠激素分泌,促进胃肠黏膜生长及运动,清除肠道内容物淤滞,防止细菌与黏膜长期接触而损伤肠黏膜,发挥着“药理学营养”的重要作用。然而,早期 EN 过程中患者常出现腹泻、误吸及反流,增加了 VAP 等并发症。因此,临床营养治疗时,一般采用持续输注的喂养(胃肠营养泵)、肠内营养素加温等方式减轻腹泻等不良反应,通过应用胃肠道促动力药物及经十二指肠、空肠喂养,以及 MV 治疗时头部抬高 30°~45° 等方法^[11]降低反流误吸率及 VAP 等发生率。

3.2 PN: 胃肠道能安全使用的 ARI 首选 EN,对合并胃肠道功能障碍者可根据临床情况选择 PN 或 PPN,而对合并胃

道梗阻、胃肠道吸收功能障碍、严重营养不良伴胃肠功能障碍(3~5 d 可恢复者无须 PN)、严重的分解代谢状态(5~7 d 内胃肠道无法利用者),必须考虑采取 PN 支持。

临床常用的 PN 途径主要包括中心静脉途径和外周静脉途径。PN 不仅能够保证能量和营养物质的充足供给,包含一些具有药理作用的特殊营养素的 PN,在重症 ARI 患者的营养支持中还发挥着不可替代的作用。然而,在 PN 过程中应慎重考虑患者的代谢负荷和器官功能状况,采取适宜的能量补充,尤其要避免过度喂养所致严重代谢紊乱,如高血糖、高血脂、肝功能损害,增加呼吸机依赖风险和循环系统负担^[12]。尽管目前人们通过调整 PN 供给的能量及改进营养素剂型等措施弥补了以往很多的不足,然而感染和代谢异常等并发症仍远远高于 EN。因此,早期胃肠功能障碍的 ARI 患者一旦胃肠功能恢复,应逐渐减少甚至停止 PN 支持,向 EN 途径转变。

4 ARI 患者营养支持的新进展

营养支持作为临床 ARI 整体治疗的重要组成部分已得到国内外学者的普遍认可。近年来,各种营养素的深入研究为临床 ARI 的营养支持提供了良好的指导,其中以谷氨酰胺(Gln)、支链氨基酸(BCAAs)以及 $\omega-3$ 脂肪酸($\omega-3$ PUFA)的研究较为典型。

4.1 Gln: Gln 是体内最丰富的游离氨基酸,约占肌肉中氨基酸量的 60%,其不仅是蛋白质合成的前体物质,还是很多代谢途径的中介物,是小肠黏膜细胞和淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等重要免疫细胞的主要能源物质,在免疫反应的神经-体液调节中起重要作用^[13]。

ARI 患者早期体内 Gln 大量消耗,血、肌肉中浓度迅速下降,可致肠黏膜屏障功能受损,引起肠道菌群及毒素移位,增加 SIRS 发生率。有学者指出,血 Gln 水平的下降对机体免疫功能、器官功能及预后有一定影响^[14]。而经肠道补充一定剂量的 Gln 有利于减轻肠黏膜受损程度,促进肠黏膜修复^[15],降低 ARI 患者 SIRS 发生率;经周围静脉补充药理剂量的 Gln,可通过诱导机体表达热休克蛋白(HSP),发挥分子伴侣作用,保护肺泡上皮/血管内皮细胞^[16-17];生成的还原型谷胱甘肽(GSH)还具有增强机体抗氧化能力,防止脂质过氧化损害,减少支气管肺泡灌洗液(BALF)中性粒细胞聚集,发挥对 ARI 患者肺功能的重要保护作用。有研究显示,Gln 联合生长激素(GH)的 PN 营养液可改善机体总蛋白代谢,促进白蛋白和呼吸肌蛋白合成,进而改善 ARI 患者的营养状况和呼吸肌肌力^[18]。然而,其联合代谢调节机制尚不十分明确,临床应用的最佳剂量以及安全有效性仍有待于我们进一步观察。

4.2 BCAAs: BCAAs 为肌蛋白合成的唯一必需氨基酸,主要在肌肉内代谢直接氧化供能。研究表明,在急性应激期的高代谢状态下,经 PN 途径补充适量的 BCAAs,能够减少肌蛋白分解,改善蛋白质合成以维持机体正氮平衡^[19],并在调节机体免疫功能,减轻肺部炎症反应上也有一定的作用。然而,BCAAs 过量补充会引起血氨升高,反而影响呼吸肌运动能力,目前 BCAAs 在临床上主要应用于肝功能不全患者,对于 ARI 患者的补充剂量、最佳浓度以及各氨基酸的比例目

前还没有明确的界限,仍需进一步确定其临床疗效。

4.3 ω-3PUFA: ω-3PUFA 为必需脂肪酸的一种,系从鱼油里提取所得的一些活性物质。大量研究表明: ω-3PUFA 作为特定的免疫营养素,不仅对实验性肺损伤有一定的预防和治疗作用,而且在临床原发或继发性 ALI 和 ARDS 治疗中的效果也很显著^[20-21]。国内外研究发现,经 EN 给予富含 ω-3PUFA 的营养液,不仅可明显改善 ARDS 患者的氧合情况,还可以缩短 MV 治疗时间及住院天数,降低病死率^[22-23]。

长期以来,脂肪乳剂作为 PN 非蛋白热量的重要能源广泛应用于临床。近年来,研究者发现,富含 ω-3PUFA 的脂肪乳剂可通过多种分子机制有效抑制过度的炎症反应并调节机体免疫功能,降低 ARI 所致的肺血管高压及肺血管阻力,减轻肺实质水肿,并在一定程度上减少肺组织中中性粒细胞积聚。临床观察也已证实,经中心静脉途径给予富含鱼油的脂肪乳剂,对减轻肺部炎症反应以及肺损伤有一定保护作用^[24]。然而,在 ALI 和 ARDS 患者中经 PN 途径应用 ω-3PUFA 的作用机制还不甚明了,仍存在较大的争议,对合并感染的 ARI 患者预后报道不一,这些都需要人们进一步研究证实。

5 结 语

在 ARI 患者的综合治疗过程中,改善机体肺功能是关键,其目的主要是通过保护和改善全身与各器官的氧输送并使之与氧消耗相适应,维持与改善全身与各器官组织的新陈代谢。而代谢底物及部分代谢过程的调理,营养支持是其中的重要手段。早期的临床营养支持多侧重于对热卡和多种基本营养素的补充,动态监测与评估患者营养状态,恢复并维持机体正氮平衡;恢复期多侧重于补充富含蛋白的营养素,以促进机体损伤修复;并在病情的不同阶段,通过各营养素的药理作用调理机体代谢紊乱,增强免疫功能,从而影响疾病的发展与转归,实现 ARI 患者营养治疗的目标。

参考文献

[1] Kyle UG, Schneider SM, Pirlich M, et al. Does nutritional risk, as assessed by Nutritional Risk Index, increase during hospital stay? A multinational population-based study. *Clin Nutr*, 2005, 24 (4): 516-524.

[2] 郭光华,王少根,付忠华,等. 高频振荡通气联合肺表面活性物质对吸入性损伤肺组织天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3 和 p73 的影响. *中国危重病急救医学*, 2008, 20 (6): 327-330.

[3] Genton L, Pichard C. Protein catabolism and requirements in severe illness. *Int J Vitam Nutr Res*, 2011, 81 (2-3): 143-152.

[4] Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, et al. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122 (12): 591-597.

[5] Cangelosi MJ, Auerbach HR, Cohen JT. A clinical and economic evaluation of enteral nutrition. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27 (2): 413-422.

[6] Mansoor O, Breuillé D, Béchereau F, et al. Effect of an enteral diet supplemented with a specific blend of amino acid on plasma and muscle protein synthesis in ICU patients. *Clin Nutr*, 2007, 26 (1): 30-40.

[7] 中华医学会重症医学分会. 危重患者营养支持指导意见(草案). *中国危重病急救医学*, 2006, 18 (10): 582-590.

[8] 宋秀琴,俞娅芬,蒋平. 危重病机械通气患者肠内与肠外营养的临床对比研究. *中国急救医学*, 2006, 26 (7): 551-552.

[9] 牟照红,李小娟,贾刚,等. 肠内营养治疗对机械通气患者的影响. *慢性病学杂志*, 2010, 12 (4): 289-291.

[10] Cahill NE, Murch L, Jeejeebhoy K, et al. When early enteral feeding is not possible in critically ill patients: results of a multicenter observational study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2011, 35 (2): 160-168.

[11] 冷玉鑫,张楠,朱曦,等. 抬高体位对机械通气患者腹腔压力和胃食管反流的综合影响. *中国危重病急救医学*, 2011, 23 (9): 534-538.

[12] Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, et al. Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med*, 2004, 30 (8): 1666-1671.

[13] 彭曦,陈蓉春,王裴,等. 谷氨酰胺对烧伤大鼠肠上皮细胞线粒体呼吸功能的影响. *中国危重病急救医学*, 2004, 16 (2): 93-96.

[14] 王新颖,李维勤,李宁,等. 谷氨酰胺缺乏对危重病患者免疫及脏器功能的影响. *中国危重病急救医学*, 2006, 18 (3): 143-145.

[15] 洗乐武,李奇林,谢可兵. 谷氨酰胺对呼吸机所致肺损伤中 HSP70 表达的影响. *中国急救医学*, 2008, 28 (8): 731-733.

[16] 吕尚军,彭曦,张勇,等. 不同营养支持途径给予谷氨酰胺对烧伤大鼠肠黏膜屏障功能的影响. *中国危重病急救医学*, 2006, 18 (10): 619-622.

[17] 张铮,秦海东,倪海滨,等. 早期谷氨酰胺强化肠外营养对危重病患者体内热休克蛋白 70 的影响. *中国危重病急救医学*, 2007, 19 (8): 481-484.

[18] Anker SD, Laviano A, Filippatos G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr*, 2009, 28 (4): 455-460.

[19] 赖佳明,梁力建,华赞鹏,等. 肝切除术后早期肠内肠外营养支持的前瞻性随机研究. *中华肝胆外科杂志*, 2010, 16 (8): 604-607.

[20] Wang X, Li W, Zhang F, et al. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in severe acute pancreatitis patients and effects on immune function and infectious risk: a randomized controlled trial. *Inflammation*, 2009, 32 (5): 304-309.

[21] Mayer K, Kiessling A, Ott J, et al. Acute lung injury is reduced in fat-1 mice endogenously synthesizing n-3 fatty acids. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 (6): 474-483.

[22] Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2006, 34 (9): 2325-2333.

[23] 赵展,戴福仁,何国鑫,等. ω-3 脂肪酸对急性呼吸窘迫综合征机械通气病人的肺保护作用. *肠外与肠内营养*, 2010, 17 (5): 266-269.

[24] 扶志敏,王正,杨林,等. ω-3 鱼油脂肪乳剂对内毒素致兔急性肺损伤保护作用机制的研究. *中国急救医学*, 2009, 29 (8): 715-719,封 3.

(收稿日期:2012-11-15)
(本文编辑:李银平)

• 广告目次 •

- ① 广东天普药业: 天普洛安 封二
- ② 天津红日药业: 血必净注射液 插页
- ③ 珠海健帆: 血液灌流器 插页
- ④ 天津生化制药: 琥珀氢可 封三
- ⑤ 江苏新晨: 艾贝宁®盐酸右美托咪定注射液 封四