

## 肠内营养及睡前加餐在肝硬化患者中的应用效果评价

侯维, 王忠英, 董金玲, 王克菲, 于红卫, 孟庆华\*

(首都医科大学附属北京佑安医院 肝病重症医学科, 北京 100069)

**【摘要】目的:** 对肝硬化患者应用肠内营养及睡前加餐的方法进行营养干预, 评估干预1个月的营养状况、肝功能及并发症情况。**方法:** 选择首都医科大学附属北京佑安医院2018年3—9月收治的乙肝肝硬化患者40例, 分为营养干预组及对照组各20例。营养干预组按每天 $25 \sim 35 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的摄入标准给予整蛋白型肠内营养混悬液进行口服营养补充, 同时给予睡前200 kcal碳水化合物为主的加餐。对照组自主饮食, 不进行营养干预。**结果:** 营养干预组患者干预后与干预前比较, 平均上臂肌围及握力增加 ( $P$ 均 $<0.05$ ); 营养不良发生率从65%降至35% ( $P<0.01$ ); 白蛋白及前白蛋白水平升高 ( $P<0.05$ ;  $P<0.01$ ); 腹水及腹腔感染发生率降低 ( $P$ 均 $<0.01$ )。干预1月后, 营养干预组与对照组比较, 平均上臂肌围及握力增加 ( $P<0.05$ ;  $P<0.01$ ); 白蛋白和前白蛋白水平升高 ( $P$ 均 $<0.01$ ), 腹水发生率降低 ( $P<0.05$ )。营养干预组平均住院时间 ( $9.8 \pm 2.4$ ) d, 较对照组 ( $12.6 \pm 3.7$ ) d明显减低 ( $P<0.01$ )。**结论:** 肠内营养及睡前加餐, 能够改善肝硬化患者的营养状态, 特别是蛋白质营养不良。

**【关键词】** 肝硬化; 肠内营养; 睡前加餐; 营养干预

**【中图分类号】** R459.3; R657.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)04-0033-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.04.008

## Application of enteral nutrition and late evening snacks in patients with liver cirrhosis

HOU Wei, WANG Zhong-ying, DONG Jin-ling, WANG Ke-fei, YU Hong-wei, MENG Qing-hua\*

(Department of Critical Care Medicine of Liver Disease, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**【Abstract】 Objective:** Nutritional intervention was carried out in patients with liver cirrhosis by enteral nutrition and bedtime snacks. The nutritional status, liver function, and complications were evaluated. **Methods:** Forty HBV-related cirrhosis patients admitted to our hospital from March 2018 to September 2018 were randomly divided into nutritional intervention group and control group with 20 cases, respectively. Nutrition intervention group was given whole protein enteral nutrition suspension by oral administration according to the daily intake standard of  $25\sim35 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1}$ , and 200 kcal carbohydrate was added in bedtime. The control group was fed autonomously without nutritional intervention. **Results:** After intervention, compared with before, the average upper arm muscle circumference and grip strength was increased (all  $P<0.05$ ); the incidence of malnutrition was decreased from 65% to 35% ( $P<0.01$ ); the levels of albumin and prealbumin was increased ( $P<0.05$ ;  $P<0.01$ ); the incidence of ascites and abdominal infection was decreased ( $P<0.01$ ). After one month of intervention, compared with the control group, the average upper arm muscle circumference and grip strength was increased ( $P<0.05$ ;  $P<0.01$ ), the albumin and prealbumin levels were increased ( $P<0.01$ ), and the ascites incidence was decreased ( $P<0.05$ ). The average hospitalization time of nutrition intervention group was ( $9.8 \pm 2.4$ ) days, which was significantly lower than that of control group ( $12.6 \pm 3.7$ ) days ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** Enteral nutrition and bedtime snacks can improve the nutritional status of patients with liver cirrhosis, especially protein malnutrition.

**【Key words】** liver cirrhosis; enteral nutrition; bedtime snack; nutritional intervention

营养不良是肝硬化患者的重要并发症, 发生率为65%~90%, 是影响肝硬化预后的独立危险

因素<sup>[1]</sup>。肝脏发生疾病时, 可出现复杂的营养素代谢改变和不同程度的蛋白质-能量营养不良<sup>[2]</sup>。

[收稿日期] 2019-03-25

[基金项目] 首都医学发展基金 (2016-1-2181); 达能膳食营养研究与宣教基金 (DIC2017-04)

[作者简介] 侯维, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 肝病危重症及营养支持治疗; Tel: (010)83997135; E-mail: baoerlanglang@163.com

[通信作者] \*孟庆华, 女, 博士, 主任医师, 教授; 研究方向: 肝病危重症及营养支持治疗; Tel: (010)83997160; E-mail: wj5773@163.com

科学合理的营养支持无疑是改善肝硬化患者代谢及预后的关键治疗手段,有效的营养干预有助于改善患者肝功能指标,降低空腹血氨水平,改善机体负氮平衡状态<sup>[3]</sup>。课题组对首都医科大学附属北京佑安医院40例失代偿期肝硬化患者分别应用肠内营养制剂及膳食干预,发现有效营养干预可改善肝硬化患者营养状态,保护肝功能,促进恢复,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选择首都医科大学附属北京佑安医院2018年3月至2018年9月收治的乙肝肝硬化住院患者。纳入标准:乙型肝炎所致的Child-Pugh B级或C级肝硬化患者。肝硬化诊断符合《2015年慢性肝炎防治指南》<sup>[4]</sup>。排除标准:①体温 $>37.5^{\circ}\text{C}$ ;②合并甲状腺功能异常、未控制的糖尿病及高血压、垂体及肾上腺皮质功能低下、活动性肺结核,肝癌等恶性肿瘤,肾功能衰竭者;③长期使用糖皮质激素者;④消化道出血不能进食者。

### 1.2 方法

**1.2.1 抽样方法** 选择研究期间所有符合条件的患者,入组患者按1:1比例,采用随机数字的方法分为营养干预组和对照组。

**1.2.2 干预方法** 营养干预组:患者住院期间进行营养评定,营养摄入总量每天为 $25\sim 35\text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,计算患者饮食摄入量和静脉输液的热卡量,不足部分给予肠内营养补充。肠内营养制剂为整蛋白型肠内营养混悬液(每瓶500 mL,含能量500 kcal、蛋白质25 g、脂肪16.7 g、碳水化合物63 g、纤维素及矿物质)营养补充方式为口服。与此同时,给予睡前200 kcal碳水化合物为主要成分的加餐,加餐种类限定为全麦食品、藕粉、黑米食品等低升糖指数食品。出院后继续给予口服营养补充剂及睡前加餐1个月,口服营养补充剂作为营养摄入的补充部分,在餐时或餐间补充,保证每天能量摄入总量在 $25\sim 35\text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,睡前加餐不额外增加摄入量,在总摄入量不变的情况下,分出200 kcal作为睡前加餐。口服营养补充剂为粉剂,每100 g含有能量450 kcal、蛋白质15.9 g、脂肪15.9 g、亚油酸8.7 g、碳水化合物60.7 g以及维生素及矿物质。对照组只进行营养评定,患者自主饮食,不进行营养干预。

**1.2.3 观察指标** 分别于基线及干预1个月时对2组患者进行营养评定,营养评定方法分为人体测量学指标(平均上臂肌围、三头肌皮褶厚度)、握力、主观全面评价方法(subjective global assessment, SGA)、肝病患者营养评定方法(nutritional assessment for liver disease, NALD)。留取清晨空腹静脉血测量患者的肝功能指标,记录并发症情况(腹水、肝性脑病、上消化道出血、感染)、肠内营养耐受情况及住院时间。

**1.2.4 评价方法** SGA是通过评估患者体重和膳食变化、消化道症状、活动能力变化以及有无应激反应,并测量三头肌皮褶厚度,检查有无足踝水肿和腹水等指标综合判断患者的营养状态,A级为营养良好,B级为轻-中度营养不良,C级为重度营养不良。NALD是通过三头肌皮褶厚度、平均上臂肌围、白蛋白、活动能力4个指标综合评定营养状态,A级为无明显营养不良,B级为轻-中度营养不良,C级为重度营养不良。腹水量多少通过B超检测来判断:少量腹水:B超下深度 $<3\text{ cm}$ ;中量腹水:B超下深度 $3\sim 10\text{ cm}$ ;大量腹水:B超下深度 $>10\text{ cm}$ 。

### 1.3 统计分析

应用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共观察患者40例,其中男性33例,女性7例;年龄 $32\sim 64$ 岁,平均 $(51.36\pm 10.27)$ 岁。2组患者性别、年龄、身高、体重及体质指数(body mass index, BMI)差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表1。

表1 2组患者一般情况比较

特征	营养干预组	对照组	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
男/总	16/20	17/20	0.169	0.681
年龄(岁)	$50.42\pm 9.02$	$51.83\pm 11.40$	0.122	0.811
身高(cm)	$170.09\pm 5.28$	$171.80\pm 5.62$	0.137	0.895
体重(kg)	$64.86\pm 10.77$	$65.49\pm 11.30$	0.174	0.760
体质指数( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )	$22.79\pm 5.42$	$23.01\pm 4.88$	0.178	0.710

## 2.2 干预前后2组患者营养不良状况评价

2组患者基线调查时营养评定指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )。营养干预组患者在干预1个月后平均上臂肌围和握力较干预前明显增加;与对照组相比,平均上臂肌围、握力明显好于对照组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。用NALD评定方法评定营养不良发生率从65%降至35%,差异亦有统计学意义。对照组患者在基线和1个月时营养评定指标无明显变化,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

## 2.3 干预前后2组患者肝功能情况

营养干预组患者营养干预1个月后,白蛋白及前白蛋白含量较干预前明显升高;与对照组比较,白蛋白及前白蛋白亦高于对照组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。对照组干预前后均未见明显变化( $P$ 均 $>0.05$ )。营养干预组干预前后其他

指标如转氨酶、胆红素、血氨、血糖均未见到明显改变。详见表3。

## 2.4 2组患者并发症发生情况及住院时间

营养干预组患者营养干预1个月后腹水发生率从90%降至60%,中、大量腹水的发生率从70%降至20%( $P<0.01$ ),与对照组比较腹水发生率低于对照组,( $P<0.05$ );对照组1个月后中、大量腹水发生率从65%降至45%( $P<0.05$ ),但整体腹水发生率为85%,较基线的90%无明显变化。营养干预组干预1个月后腹腔感染率为15%,明显低于干预前( $P<0.01$ ),但干预组与对照组比较未发现统计学差异。其他并发症,如肝性脑病、上消化道出血、肺部感染情况,2组比较未见明显差异。详见表4。研究组患者平均住院时间为( $9.8 \pm 2.4$ )d,较对照组的( $12.6 \pm 3.7$ )d明显减低( $P<0.01$ ),差异有统计学意义。

表2 干预前后2组患者营养指标变化情况

项目	营养干预组( $n=20$ )			对照组( $n=20$ )		
	基线	干预后	$P$ 值	基线	干预后	$P$ 值
MAMC(cm)	17.31 $\pm$ 4.29	18.68 $\pm$ 4.10 <sup>*</sup>	0.047	18.07 $\pm$ 4.65	17.25 $\pm$ 4.63	0.110
TSF(mm)	14.79 $\pm$ 3.33	15.99 $\pm$ 4.01	0.109	14.11 $\pm$ 3.40	14.28 $\pm$ 3.62	0.742
握力(kg)	22.48 $\pm$ 4.30	24.66 $\pm$ 5.27 <sup>#</sup>	0.021	21.47 $\pm$ 4.02	20.77 $\pm$ 4.03	0.359
SGA(A/B/C)(例)	12/6/2	14/6/0	0.342	11/7/2	10/7/3	0.277
NALD(A/B/C)(例)	7/10/3	13/7/0	0.009	8/10/2	7/12/1	0.127

注:MAMC:上臂肌围;TSF:三头肌皮褶厚度;SGA:主观全面评价法;NALD:肝病营养评定法;<sup>\*</sup>干预1个月与对照组比较, $P<0.05$ ;<sup>#</sup>干预1个月与对照组比较, $P<0.01$

表3 干预前后2组患者肝功指标变化情况

指标	营养干预组( $n=20$ )				对照组( $n=20$ )			
	基线	干预后	$t$ 值	$P$ 值	基线	干预后	$t$ 值	$P$ 值
ALT( $U \cdot L^{-1}$ )	54.19 $\pm$ 18.21	50.50 $\pm$ 17.62	1.38	0.176	57.62 $\pm$ 17.84	52.48 $\pm$ 14.26	1.98	0.110
AST( $U \cdot L^{-1}$ )	70.23 $\pm$ 31.28	65.66 $\pm$ 29.73	2.54	0.088	68.93 $\pm$ 27.74	64.27 $\pm$ 30.55	0.88	0.238
TBIL( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	80.69 $\pm$ 25.04	73.26 $\pm$ 24.04	2.88	0.078	78.37 $\pm$ 38.64	72.21 $\pm$ 33.69	0.76	0.335
ALB( $g \cdot L^{-1}$ )	28.41 $\pm$ 4.21	33.81 $\pm$ 4.69 <sup>#</sup>	3.28	0.003	27.97 $\pm$ 5.68	28.59 $\pm$ 6.11	0.17	0.788
PALB( $mg \cdot L^{-1}$ )	68.99 $\pm$ 25.57	88.46 $\pm$ 23.39 <sup>#</sup>	6.67	0.011	70.44 $\pm$ 19.26	67.42 $\pm$ 22.50	0.92	0.223
NH3( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	78.59 $\pm$ 25.61	65.49 $\pm$ 22.49	2.96	0.075	76.99 $\pm$ 28.90	70.33 $\pm$ 17.22	1.22	0.142
GLU( $mmol \cdot L^{-1}$ )	5.09 $\pm$ 2.33	6.03 $\pm$ 2.37	0.24	0.678	5.67 $\pm$ 3.07	5.22 $\pm$ 3.88	0.11	0.866

注:ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:门冬氨酸氨基转移酶;TBIL:总胆红素;ALB:白蛋白;PALB:前白蛋白;NH3:血氨;GLU:葡萄糖;<sup>#</sup>干预1个月与对照组比较, $P<0.01$

表4 干预前后2组患者并发症情况比较(例)

指标	营养干预组(n=20)				对照组(n=20)			
	基线	干预后	$\chi^2$ 值	P 值	基线	干预后	$\chi^2$ 值	P 值
腹水(无/少量/中量/大量)	2/4/8/6	8/8/3/1	9.913	0.002	2/5/7/6	3/8/5/4	1.232	0.267
肝性脑病(无/亚临床/Ⅰ~Ⅱ期/Ⅲ~Ⅳ期)	6/8/4/2	8/10/2/0	2.261	0.133	7/6/5/2	6/10/3/1	0.266	0.606
上消化道出血	0	0			0	1		
腹腔感染	12	3	8.640	0.003	11	7	1.616	0.204
肺部感染	4	2	0.784	0.376	3	3	0.000	1.000

## 2.5 肠内营养耐受情况

观察研究组患者的对肠内营养的耐受情况,研究发现20例接受肠内营养治疗的患者无1例出现持续腹痛症状;初期出现腹胀症状3人,均有大量腹水,经治疗腹水减少后腹胀症状明显缓解;初期出现腹泻症状2人,化验大便常规、大便培养、大便球杆比值均未见异常,给与稀释并保温营养液后服用,腹泻症状消失。

## 3 讨论

营养不良是肝硬化患者的重要并发症,发生率为65%~90%,可明显增加肝硬化患者各种其他并发症的风险<sup>[5-6]</sup>,是影响肝硬化预后的独立危险因素<sup>[1]</sup>。本研究发现,通过肠内营养的方式对肝硬化患者进行营养补充,患者营养状况能够得到改善,特别是反映肌肉功能的指标平均上臂肌围和握力明显增加,血白蛋白及前白蛋白水平较对照组明显增加,腹水和腹腔感染情况有所改善,平均住院时间较对照组明显缩短。

肝硬化患者营养不良发生率高至65%~90%,营养不良特点是能量-蛋白质营养不良<sup>[7-8]</sup>。本研究通过肠内营养补充,改善患者摄入情况,结果发现营养干预能够有效改善患者营养状况。平均上臂肌围和握力是反映肌肉功能的指标<sup>[9]</sup>,营养干预后平均上臂肌围和握力均有明显升高,提示蛋白质营养不良状态有所改善。NALD是目前我国唯一一个用于慢性肝病患者的营养评定指标<sup>[10]</sup>,本研究结果发现,营养干预后患者NALD评分降低,营养不良发生率从65%降至35%。而SGA评定方法并未见到明显的变化。SGA法受患者主观消化道症状、体重、水肿的影响,存在高估或低估营养状态的情况<sup>[11]</sup>,NALD方法不受消化道症状、体重、水肿的影响,通过综合、简易评定肌肉和脂肪状态来评定

肝硬化患者营养状态,因此更适合肝病患者,在本研究中更能反映出患者营养状态的改变。

肠内营养干预改善肝硬化患者营养状况,分析原因有以下几点:①补充纠正机体摄入不足及营养失衡,促进合成代谢,改善负氮平衡;②增强肠道黏膜免疫屏障功能、防止肠道菌群移位,通过肠道黏膜保护促进营养素的消化吸收;③睡前加餐补充了夜间能量需求,从而减少夜间肌肉蛋白及脂肪分解。本研究给予患者的睡前加餐强调的是低升糖指数的碳水化合物。低升糖指数的碳水化合物分解吸收慢,能够相对持久的提供夜间能量来源,且对血糖影响小,能够维持一个较平稳的血糖浓度<sup>[12]</sup>。目前,欧洲、亚太肝病营养指南<sup>[13-14]</sup>以及我国《慢性肝病患者肠外肠内营养支持与膳食干预专家共识》均推荐肝硬化患者进行睡前加餐<sup>[15]</sup>。亦有RCT研究证实LES能够提高患者生存质量,降低肝性脑病的发生率,增加生存时间<sup>[16-17]</sup>。

本研究结果发现,肠内营养加睡前加餐的营养干预,不仅能够改善患者营养状况,还能有效提高患者血浆白蛋白及前白蛋白水平证实,特别是患者出院后,亦能持久的维持白蛋白水平,这对于预防腹水及腹腔感染发生有重要意义。本研究证实营养干预组患者腹水的发生率明显低于对照组,腹水发生率从90%降至60%,特别是中、大量腹水的发生率从70%降至20%,腹腔感染率亦有下降趋势。观察2组患者的平均住院时间可以发现,营养干预组患者平均住院时间明显小于对照组患者(9.8 d vs. 12.6 d)。近年来,有学者对肝硬化患者的研究发现,多学科营养支持干预方式,能够将患者5年生存率从60%升高至85%,可见,有效的营养干预有助于改善肝硬化患者生存率和生存质量<sup>[18-19]</sup>。营养干预将是肝硬化患者内科综合治疗的重要组成部分。

综上所述,肠内营养及睡前加餐,能够改善肝硬化患者的营养状态,特别是蛋白质营养不良,提高血浆白蛋白水平,减少腹水、腹腔感染并发症的发生率,缩短住院时间。因此,肝硬化患者应根据营养状况给与肠内营养补充,从而减少并发症的发生,缩短住院时间,提高生活质量。

#### 【参考文献】

- [1] Sudhir M, Cher S B, Siddharth S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(10):1507-1513.
- [2] Moctezuma-Velázquez C, García-Juárez I, Soto-Solís R, et al. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis[J]. Nutrition, 2013, 29(11-12):1279-1285.
- [3] Mandato C, Di Nuzzi A, Vajro P. Nutrition and liver disease[J]. Nutrients, 2017, 10(1). DOI:10.3390/nu10010009.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3):389-400.
- [5] Sasidharan M, Nistala S, Narendhran R T, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients[J]. Trop Gastroenterol, 2012, 24(4):257-264.
- [6] Antar R, Wong P, Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis[J]. Can J Gastroenterol, 2012, 26(7):463-467.
- [7] Meng Q H, Wang J H, Yu H W, et al. Resting energy expenditure and substrate metabolism in Chinese patients with acute or chronic hepatitis B or liver cirrhosis[J]. Intern Med, 2010, 49(19):2085-2091.
- [8] Meng Q H, Yu H W, Li J, et al. Inadequate nutritional intake and protein-energy malnutrition involved in acute and chronic viral hepatitis Chinese patients especially in cirrhosis patients[J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(101):845-851.
- [9] Alvares-da-Silva M R, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients[J]. Nutrition, 2005, 21(2):113-117.
- [10] 于红卫, 侯维, 时淑云, 等. 不同营养评价方法在肝病病人中的比较及适宜肝病营养评价的方法[J]. 肠外与肠内营养, 2016, 23(2):82-86.
- [11] Eitaro T, Takumi K, Minoru I, et al. Subjective global assessment is not sufficient to screen patients with defective hepatic metabolism[J]. Nutrition, 2011, 27(3):282-286.
- [12] Hou W, Li J, Lu J, et al. Effect of a carbohydrate-containing late-evening snack on energy metabolism and fasting substrate utilization in adults with acute-on-chronic liver failure due to Hepatitis B[J]. Eur J Clin Nutr, 2013, 67(12):1251-1256.
- [13] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease[J]. J Hepatol, 2019, 70(1):172-193.
- [14] Plauth M, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease[J]. Clin Nutr, 2019, 38(2):485-521.
- [15] 北京医学会肠外肠内营养学专业委员会, 《慢性肝病患者肠外肠内营养支持与膳食干预专家共识》专家委员会. 慢性肝病患者肠外肠内营养支持与膳食干预专家共识[J]. 中华临床营养杂志, 2017, 33(7):1236-1246.
- [16] Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis[J]. Nutrition, 2007, 23(2):113-120.
- [17] 董金玲, 刘玉英, 孙立珍, 等. 睡前加餐对肝硬化患者营养状况及生存质量的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2016, 24(6):342-348.
- [18] Iwasa M, Iwata K, Hara N, et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis[J]. Nutrition, 2013, 29(11-12):1418-1421.
- [19] Ney M, Vandermeer B, van Zanten S J V, et al. Meta-analysis: oral or enteral nutrition supplementation in cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(7):672-679.

(本文编辑:杨昕)