

新型冠状病毒肺炎患者的营养支持关注点

王昕,张昭*

(首都医科大学附属北京同仁医院 药学部,北京 100730)

【摘要】自2019年12月国内陆续发现新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者以来,针对此疾病的治疗方案推荐不断更新,其中临床营养支持治疗对于存在营养不良风险的患者预后产生重要影响。本文根据相关指南及文献报道,总结COVID-19患者的营养支持关注点,为临床合理应用营养制剂提供参考。

【关键词】新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;营养支持

【中图分类号】 R511;R459.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)03-0052-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.03.011

Nutrition support concerns of corona virus disease 2019

WANG Xin, ZHANG Chao*

(Department of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

2019年12月以来,国内陆续发现新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者。截至2020年2月23日7时,国内确诊77 027例,其临床表现主要以肺部病变为主。临床分型可分为轻型、普通型、重型、危重型。其中,重型及危重型患者由于感染、发热、呼吸衰竭,机体处于高分解代谢状态,能量及蛋白质的需求增加,易出现营养不良,更需给予营养支持治疗^[1-2]。武汉大学中南医院新型冠状病毒感染的肺炎防治课题组和中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会联合制定的《新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)》^[2]建议全程营养管理,动态评估患者的营养风险,及时给予营养支持,强调尽快达到目标能量。COVID-19患者应根据病情严重程度、胃肠功能和呼吸支持方式合理选择营养喂养途径,推荐五阶法实施营养治疗:膳食与营养教育、口服肠内营养(oral nutritional supplement, ONS)、管饲肠内营养、补充性肠外营养(supplemental parenteral nutrition, SPN)及全

肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)^[3-5]。本文重点总结对COVID-19患者进行营养支持的重要关注点。

1 蛋白质

COVID-19患者尤其是重症患者,由于炎症介质如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等的的作用,分解代谢严重,肌肉丢失更加显著,因此应提高蛋白质供给,一般推荐按照 $1.0\sim 2.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 供给^[4],对于重型、危重型患者推荐按照 $1.5\sim 2.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 供给^[6]。重症患者如出现全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),将引起碳水化合物、蛋白质和能量代谢的重大变化,如果持续时间过长,则会导致瘦体重的严重消耗,多器官功能障碍,并最终导致死亡。最近的证据表明,富含支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)的饮食对人体很有益,在肝脏中BCAAs可能具有信号传导

作者简介:王昕,女,大学本科,临床药师;研究方向:临床药学;E-mail:waterlily807@163.com

*通信作者:张昭,女,博士,主任药师,硕士生导师;研究方向:临床药学、临床药理学;E-mail:laural.zhang@yahoo.com

功能,特别是通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号传导通路,对多种代谢和合成功能产生积极影响,包括蛋白质翻译增强、减轻严重伤害和感染后的氧化应激^[7]。有研究表明,肺炎通过破坏ilvC基因抑制体内BCAAs合成^[8],此外,在败血症等病理条件下肌肉细胞的促炎状态,可直接调节蛋白质翻译起始和肌肉蛋白质分解。BCAAs特别是亮氨酸,是一种能够增强蛋白质翻译起始和减弱蛋白质水解的营养物质,可显著抑制肌肉分解,改善呼吸肌功能^[9]。因此对于COVID-19患者推荐提高BCAAs供给^[4,6]。对于合并急性胃肠损伤的重症患者进行肠内营养支持时,可根据情况选择短肽类制剂,其优点不需消化或仅稍需消化吸收,无渣或少渣。

2 脂肪

肠内营养是危重症患者获取营养支持的首选途径,在禁忌证或肠内营养达不到营养目标时采用肠外营养,COVID-19患者如使用肠外营养,应包括脂肪乳。由于炎症的作用,长链脂肪酸进入线粒体困难,因此优先使用中长链脂肪酸,可以提高脂肪酸的氧化利用^[10]。《柳叶刀》近期发表的一项研究^[11]指出,重症监护病房(intensive care unit, ICU)COVID-19患者细胞因子水平明显高于普通患者,推断病情严重可能与细胞因子风暴(cytokine storm, CS)相关。重症患者在CS状态下,免疫细胞(T细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞)快速增殖并高度活化,产生大量炎症介质(如TNF- α , IL-1 β),会引起肺泡上皮和内皮细胞损伤,导致肺间质水肿等病理改变,是并发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的重要病理生理机制^[12]。因此,抗炎和抗氧化是阻断病理过程和疾病进展的重要手段。二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)是在油性鱼类和鱼油补充剂中发现的n-3脂肪酸。这些脂肪酸能够部分抑制炎症反应^[13]。包括23项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究、涉及1502名外科和ICU患者的荟萃分析结果显示,接受富含n-3脂肪酸的脂

肪乳剂的患者与接受标准脂肪乳剂的患者之间的死亡率差异无统计学意义($RR=0.89$, $95\%CI: 0.59\sim 1.33$, $P>0.05$),但富含n-3脂肪酸的脂肪乳剂可显著降低患者感染率($RR=0.61$, $95\%CI: 0.45\sim 0.84$, $P<0.05$),缩短ICU住院时间($RR=-1.92$, $95\%CI: -3.27\sim -0.58$, $P<0.05$)以及总住院时间($RR=-3.29$, $95\%CI: -5.13\sim -1.45$, $P<0.05$)。其他有益的效果包括减少炎症标志物,改善肺气体交换、肝功能、抗氧化状态和血浆磷脂脂肪酸组成以及对肾功能损害较小^[14]。最近的2项单中心研究报告了在肠外营养中添加鱼油为基础的脂肪乳剂对死亡率的益处^[15]。包含12项RCT、涉及1280名ICU ARDS患者的荟萃分析结果显示,与安慰剂相比,肠内免疫调节饮食中的n-3脂肪酸与早期氧合指数($WMD=49.33$, $95\%CI: 20.88\sim 77.78$, $P=0.0007$)和晚期氧合指数($WMD=27.87$, $95\%CI: 0.75\sim 54.99$, $P=0.04$)显著改善相关,并具有降低ICU住院时间的趋势($WMD=-2.28$, $95\%CI: -4.82\sim 0.25$, $P=0.08$)^[16]。n-9脂肪酸具有免疫中性作用,对血流动力学及内皮细胞功能干扰更小,长期使用对免疫功能及肝脏功能的抑制更少^[17]。综上,对于COVID-19患者,优先使用中长链脂肪酸,提高n-3脂肪酸、n-9脂肪酸比例^[4]。建议应用不超过营养剂量的富含n-3脂肪酸的肠内营养制品,避免单次应用或常规应用大剂量富含n-3脂肪酸配方的肠内营养制品;肠外营养液中可添加富含EPA和DHA的脂肪乳制剂,相当于鱼油脂肪乳 $0.1\sim 0.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[3]。

3 非蛋白质供能比

对于COVID-19患者建议糖脂比为50~70:50~30,非蛋白质热量与氮量比为100~150:1^[4]。合并ARDS的重症COVID-19患者选择肠内营养制剂的种类及肠外营养制剂的配方时均应适当减少糖的比例,从而减少二氧化碳的产生,减轻患者肺的负荷^[4]。对急性呼吸衰竭、肺功能衰退患者如需考虑限制液体,可采用高能量密度配方(1.5~2.0 kcal/mL)。对于合并基础疾病患者,可选择疾病特异型整蛋白型肠内营养制剂,如糖尿病型、肿瘤型、肝病型、肾病型肠

内营养制剂。

4 谷氨酰胺

谷氨酰胺(glutamine, GLN)作为人体氨基酸之一,广泛地参与机体的各种生命活动。相关研究^[18-19]表明, GLN是快速分化细胞特别是肠上皮细胞和免疫细胞的能源物质,具有维护和修复肠黏膜屏障、维持免疫细胞功能以及抗氧自由基损伤的作用。正常生理状况下,机体肌肉组织中的谷氨酰胺合成酶自身合成GLN。但当机体处于全身炎症反应、创伤及大手术等危重状态时, GLN参与多种应激反应过程,而自身合成的GLN却无法满 足机体所需,需额外补充。研究表明,在危重症状况下,适宜的GLN供给对于维持正常肠屏障功能、降低炎症介质水平是必需的,但也有一些质疑性研究,对GLN的临床应用引起不同意见的争论。MetaPlus试验^[20]显示,给予ICU危重患者含有GLN的肠内营养,在感染控制方面没有优势。国外荟萃分析^[21-22]结果显示,含有GLN的肠内营养显著减少肠通透性的增加,但不降低死亡率。何晓玮等^[23]的研究结果显示,应用GLN强化的肠外营养,与常规肠外营养相比,可以显著降低重症患者住院病死率($RR=0.63, 95\%CI: 0.47\sim 0.84, P=0.002$),但2组间ICU病死率($RR=1.00, 95\%CI: 0.83\sim 1.22, P=0.97$)、6个月病死率($RR=0.95, 95\%CI: 0.67\sim 1.34, P=0.77$)比较,差异均无统计学意义;肺部感染发生率($RR=0.91, 95\%CI: 0.62\sim 1.32, P=0.61$)、尿路感染发生率($RR=0.79, 95\%CI: 0.37\sim 1.67, P=0.54$)、菌血症($RR=0.52, 95\%CI: 0.21\sim 1.33, P=0.18$)、导管相关感染($RR=0.69, 95\%CI: 0.32\sim 1.49, P=0.34$)及其他感染($RR=0.94, 95\%CI: 0.80\sim 1.10, P=0.42$)比较,差异亦均无统计学意义;且2组患者住院时间($WMD=-0.26, 95\%CI: -3.81\sim 3.28, P=0.88$)及ICU住院时间($WMD=-1.04, 95\%CI: 3.95\sim 1.87, P=0.48$)比较,差异亦均无统计学意义,提示GLN强化的肠外营养支持疗法不能改善重症患者临床结局。综上,对于COVID-19患者,不建议常规补充GLN,对于病情复杂且不稳定的危重症患者,特别是出现肝衰竭和肾衰竭时,严禁静脉应用谷氨酰胺双肽^[3]。

5 微量营养素

微量营养素,即微量元素和维生素,是肠内和肠外营养支持中不可缺少的一部分,机体有效地利用蛋白质和能量需要足量的微量营养素作基础。高代谢的重病患者大多数的微量营养素需求量均会增加,故应加强血清微量营养素浓度监测。

5.1 锌

锌是人体必不可少的微量元素,已被证明对于免疫反应至关重要。研究发现,在SIRS时血浆锌的浓度会降低^[24-26]。锌缺乏会导致体液免疫和细胞介导的免疫功能异常,并增加对传染病的易感性。低浓度的锌和硫氧吡啶的组合会抑制严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)的复制^[27]。因此,补锌可能对COVID-19患者产生积极影响。

5.2 硒

硒是哺乳动物必需的微量元素之一^[28]。一个纳入13项RCT的荟萃分析^[29]结果显示,脓毒症患者硒和安慰剂治疗后比较,硒治疗有利于减少血管加压治疗时间($SMD=-0.75, 95\%CI: -1.37\sim -0.13, P=0.02$)、ICU住院时间($SMD=-0.15, 95\%CI: -0.25\sim -0.04, P=0.005$)以及呼吸机相关性肺炎的发生率($RR=0.61, 95\%CI: 0.42\sim 0.89, P=0.010$)。另有研究^[30]表明,硒在抗氧化防御、氧化还原信号传导和氧化还原稳态中具有重要作用,硒缺乏与病毒传染病的风险增加之间存在关联。因此,补充硒可能是治疗COVID-19的有效选择。

5.3 维生素B

B族维生素是水溶性维生素,不同维生素B功能不同。其中,维生素B₂(核黄素)和紫外线可有效降低人血浆产品中中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)的滴度,使其低于检测限^[31]。而对于重型和危重型COVID-19患者,如果使用质子泵抑制剂或H₂受体拮抗剂可能会出现维生素B₁₂的吸收障碍,应关注此类患者的维生素B₁₂的补充^[32-33]。

5.4 维生素C

维生素C是一种酶的辅助因子和抗氧化剂,可以

加快炎症、氧化应激和微血管功能障碍的消退^[34]。维生素C缺乏与肺炎有关,3项对照试验发现,维生素C可预防肺炎,2项对照试验发现维生素C对肺炎患者有治疗益处^[35]。包括11项RCT的荟萃分析^[36]结果显示,ICU患者通过肠内或肠外途径给予维生素C后,维生素C与降低死亡风险无关($RR=0.72, 95\%CI: 0.43\sim 1.20, P=0.21$),但静脉使用大剂量维生素C单药治疗后,观察到死亡率降低的趋势($RR=0.21, 95\%CI: 0.04\sim 1.05, P=0.06$)。一项最新的CITRIS-ALI试验^[37-38]结果表明,与安慰剂相比,针对败血症和ARDS患者,静脉滴注96 h维生素C显著降低了死亡率。对于COVID-19患者,一项静脉滴注大剂量维生素C(24 g/d)的RCT正在进行,期待研究结果^[39]。

5.5 维生素D

维生素D不仅是一种营养素,可保持骨骼完整性外,还具有广泛的骨骼外作用,包括免疫调节作用和抗菌潜能^[40]。在全球范围内,ICU患者维生素D缺乏症的患病率在40%~70%,低维生素D水平是危重症患者死亡的独立危险因素,提示重症COVID-19患者应注意对维生素D缺乏的检测和治疗^[41]。根据欧洲临床营养和代谢学会《重症监护病房临床营养指南》推荐^[3]:对于化验提示维生素D缺乏(25-羟基-维生素D的血清水平低于12.5 ng/mL或50 nmol/L)的危重症患者,可给予补充维生素D₃。

6 总结

新型冠状病毒传染性强,目前尚无特效抗病毒药物及疫苗。特别对于重型及危重型患者而言,治疗原则为在对症治疗基础上,积极防治并发症,及时进行器官功能支持等。因此对于有营养风险的患者,应进行营养支持,避免由于营养风险导致多器官功能衰竭的发生率升高,造成临床治疗困难。本文围绕COVID-19患者的临床特点,对相关营养指南及文献进行了综述,为临床合理应用营养制剂提供参考。

【参考文献】

[1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL].(2020-02-18)[2020-02-20]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfcb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.

[2] 靳英辉,蔡林,程真顺,等.新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)[J].解放军医学杂志,2020,45(1):1-20.

[3] Singer P, Blaser A R, Berger M M, et al. ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in the Intensive Care Unit [J]. Clin Nutr, 2019, 38(1): 48-79.

[4] 中华医学会肠外肠内营养学分会.关于新型冠状病毒肺炎患者的医学营养治疗专家建议[EB/OL].(2020-02-10)[2020-02-20]. https://www.cma.org.cn/art/2020/2/10/art_2928_32525.html.

[5] 刘娇,陈尔真,王洪亮,等.重症新型冠状病毒肺炎患者营养支持治疗的专家建议[J].中华重症医学电子杂志,2020,6(1):1-3.

[6] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案(试行第二版)[EB/OL].(2020-02-14)[2020-02-20]. <http://www.duyao.net.com/News/Detail/26405>.

[7] Mattick J S A, Kamisoglu K, Ierapetritou M G, et al. Branched-chain amino acid supplementation: impact on signaling and relevance to critical illness[J].Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2013,5(4):449-460.

[8] Kim G L, Lee S, Luong T T, et al. Effect of decreased BCAA synthesis through disruption of ilvC gene on the virulence of Streptococcus pneumoniae [J]. Arch Pharm Res, 2017, 40(8): 921-932.

[9] Nicastro H, da Luz C R, Chaves D F, et al. Does branched-chain amino acids supplementation modulate skeletal muscle remodeling through inflammation modulation? Possible mechanisms of action[J].J Nutr Metab, 2012:136937.

[10] Katalinic L, Krtalic B, Jelakovic B, et al. The unexpected effects of L-carnitine supplementation on lipid metabolism in hemodialysis patients [J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(4):1113-1120.

[11] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.

[12] Wong J P, Viswanathan S, Wang M, et al. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia [J]. Future Med Chem, 2017, 9(2):169-178.

[13] Calder P C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man [J]. Biochem Soc Trans, 2017, 45(5): 1105-1115.

[14] Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, et al. N-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a Meta-analysis [J]. Crit Care, 2012, 16(5): R184.

[15] Mayer K, Schaefer M B, Hecker M. Intravenous n-3 fatty acids in the critically ill [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2019, 22(2):124-128.

[16] Langlois P L, Aragon F, Hardy G, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and Meta-analysis [J]. Nutrition, 2019, 61:84-92.

[17] 于恺英,石汉平.《新型冠状病毒肺炎患者的医学营养治疗专家建议》解读[J].中华医学杂志,2020,100(10):724-728.

[18] Young V R, Ajami A M. Glutamine: the emperor or his clothes? [J]. J Nutr, 2001, 131(Suppl 9):S2449-S2459.

[19] Cetinbas F, Yelken B, Gullbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition en-

- riched with glutamine inpatients with systemic inflammatory response syndrome[J]. *J Crit Care*, 2010, 25(4): 661-666.
- [20] Van Zanten A R, Sztark F, Kaisers U X, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial [J]. *Jama*, 2014, 312:514-524.
- [21] Mottaghi A, Yeganeh M Z, Golzarand M, et al. Efficacy of glutamine-enriched enteral feeding formulae in critically ill patients: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2016, 25: 504-512.
- [22] McRae M P. Therapeutic benefits of glutamine: an umbrella review of Meta-analyses[J]. *Biomed Rep*, 2017, 6:576-584.
- [23] 何晓玮, 鲁晟, 钟涛, 等. 谷氨酰胺强化肠外营养支持对重症患者临床结局影响的Meta分析[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2018, 11(1):41-47.
- [24] Sobotka L. 临床营养基础[M]. 4版. 蔡威, 译. 上海: 上海交通大学出版社, 2013: 263.
- [25] Hoeger J, Simon T P, Beeker T, et al. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients: a pilot study [J]. *PloS One*, 2017, 12: e0176069.
- [26] Alker W, Haase H. Zinc and sepsis [J]. *Nutrients*, 2018, 10(8):e976.
- [27] Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review [J]. *J Med Virol*, 2020. Doi: 10.1002/jmv.25707.
- [28] Belsky J B, Wira C R, Jacob V, et al. A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D [J]. *Nutr Res Rev*, 2018, 31(2): 281-290.
- [29] Li S, Tang T, Guo P, et al. A Meta-analysis of randomized controlled trials: efficacy of selenium treatment for sepsis [J]. *Medicine*, 2019, 98(9):e14733.
- [30] Guillin O M, Vindry C, Ohlmann T, et al. Selenium, selenoproteins and viral infection [J]. *Nutrients*, 2019, 11(9):e2101.
- [31] Keil S D, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment [J]. *Transfusion*, 2016, 56(12): 2948-2952.
- [32] Green R, Allen L H, Bjorke-Monsen A L, et al. Vitamin B₁₂ deficiency [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17040.
- [33] Linder L, Tamboue C, Clements J N. Drug-induced vitamin B₁₂ deficiency: a focus on proton pump inhibitors and histamine-2 antagonists [J]. *J Pharm Pract*, 2017, 30(6):639-642.
- [34] Langlois P L, Manzanares W, Adhikari N K J, et al. Vitamin C administration to the critically ill: a systematic review and Meta-analysis [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2019, 43(3): 335-346.
- [35] Hemilä H. Vitamin C and infections [J]. *Nutrients*, 2017, 9(4):e339.
- [36] Langlois P L, Manzanares W, Adhikari N K J, et al. Vitamin C administration to the critically ill: a systematic review and Meta-analysis [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2019, 43(3): 335-346.
- [37] Arabi Y M, Fowler R, Hayden F G. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(2):315-328.
- [38] Fowler A A, Truitt J D, Hite R D, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure the CITRIS-ALI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 322(13):1261-1270.
- [39] Zhiyong P. Vitamin C infusion for the treatment of severe 2019-nCoV infected pneumonia [EB/OL]. (2020-02-11) [2020-02-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533?term=vitamin+c&cond=ncov&draw=2&rank=1.NCT04264533>.
- [40] Mathysen C, Gayan-Ramirez G, Bouillon R, et al. Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2017, 127(11):775-784.
- [41] Amrein K, Parekh D, Westphal S, et al. Effect of high-dose vitamin D₃ on 28-day mortality in adult critically ill patients with severe vitamin D deficiency: a study protocol of a multi-centre, placebo-controlled double-blind phase III RCT (the VITDALIZE study) [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(11):e031083.

收稿日期:2020-02-24 本文编辑:任洁