

文章编号: 1672-3384 (2008)-02-0052-05

规范化的围手术期肠外和肠内营养支持

【作者】 朱明炜

卫生部北京医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R459.3

【文献标识码】 B

临床营养支持是指通过消化道以内或以外的各种途径及方式为患者提供全面、充足的机体所需的各种营养物质,以达到预防或纠正营养不足的目的,增强患者对严重创伤的耐受力,促进患者康复。根据其输注途径,分为肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 和肠内营养 (enteral nutrition, EN)。1967年 Dudrick 和 Wilmore 通过锁骨下静脉穿刺的方法放置腔静脉导管进行 PN,是现代临床营养的开端,利用其特殊的优势,拯救了无数危重症患者的生命。2001年 16 版 Sabiston 外科教科书将营养支持与抗生素的发展、麻醉学的进步、重症监护与器官移植等并列列入 20 世纪的医学进展,显示出临床营养在现代医学中的重要作用^[1]。

临床营养技术的发展促进了包括危重症医学在内很多新学科的发展。随时间推移,人们开始发现,过度强调 PN 的长处后,临床上观察到感染、代谢相关并发症等的增加,且两者之间可能存在某种关系。1991 年《新英格兰医学杂志》发表的由美国退伍军人管理委员会医院协作组完成的随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT)^[2],对比观察围手术期患者分别接受肠外营养和 5%GNS 治疗。结果发现,术后 30d 内 2 组之间严重并发症发生率和 90d 内的死亡率都很相近;但 PN 组较对照组并发感染的机会增加,而对照组非感染性并发症 (如肠痿) 相对高些。进一步分析发现,营养评定接近正常或轻度营养不良患者接受 PN 术后感染率增加,而有严重营养不良的患者接受 PN,非感染性并发症比对照组明显减少,却并无感染性并发症的增加。因此,研究者认为只应对有严重营养不良的患

者应用肠外营养。该研究发表后引起广泛重视并产生明显影响,使 PN 在美国的应用减少,到 2001 年,PN 与 EN 的临床应用比例为 1:10。2001 年美国胃肠病学会 (american gastroenterology association, AGA)^[3] 发布对 PN 的系统评价是目前汇总单个研究最多,并得到一致公认的 Ia 类证据。其所检索论文的时间跨度长达 25 年 (1974~1999),共纳入 109 个 RCT 研究报告,纳入标准明确要求必须是 RCT 研究,且至少报告一项临床结果;患者类型包括:有无营养不良、围手术期、肿瘤、肝脏疾病等共 15 类,干预类型则包括是否在 PN 中应用脂肪乳、PN 治疗时间等。作者发现,总的来说 PN 对死亡率和总并发症发生率无影响。但 PN 组感染并发症发生率明显高些,绝对危险差值为 5%,PN 每治疗 20 例患者即可导致 1 例额外的感染。在无脂肪乳 (或脂肪供能<15%) PN 的亚组分析中发现,治疗组感染率显著增高。由此可见,对于大多数无营养不良风险的患者,围手术期接受单纯的糖电解质输液治疗已经足够,使用 PN 将会导致感染和代谢并发症的增加,并且增加不必要的医疗费用。

国内陈鄢津等^[5]的调查发现,大医院外科手术后和非手术住院患者中接受肠外和肠内营养支持的比例分别达到 63.7% 和 75.5%。这个报告在目前国内有一定的代表性,即对于围手术期患者进行营养支持明显缺乏依据,许多医生的认识还停留在营养素越多越好的水平。中华医学会肠外肠内营养学分会 (CISPEN) 组织国内外专家,参考美国、欧洲、加拿大和澳大利亚等相关组织制定的临床营养指

南, 在 Medline, EMBASE, SCI 和中国生物医学文献数据库等 4 个数据库, 检索近 10 年发表文献, 应用循证医学的方法, 制定了国内的肠外肠内营养诊疗指南^[46]。规范化的围手术期营养支持即是以此指南为依据的临床应用。

1 营养风险筛查决定临床营养支持

2002 年, 欧洲肠外肠内营养学会 (ESPEN) 发表了一种新的营养评定工具“营养风险筛查 (nutrition risk screening 2002, NRS 2002)”。NRS 2002 的特点是结合了 4 方面的内容: 人体测量 (使用 BMI)、疾病结局与营养支持的关系、近期体重变化和近期营养摄入变化^[4]。NRS 2002 采用评分的方法对营养风险加以量度, 其所选取的用以反映营养风险的核心指标来源于 128 个 RCT。通过对这些 RCT 进行系统评价发现, 采用这些指标进行营养评定且达到营养风险标准的患者, 其使用营养支持后的临床结局好于未达到营养风险标准的患者。NRS 采用评分法度量风险, 以评分 ≥ 3 分作为存在营养不良风险的标准。将 RCT 按照其患者是否达到营养不良风险的标准分类, 多元回归分析发现, NRS 评分 ≥ 3 分的患者, 其良性临床结局与营养支持的相关性更高。此外, EN 与良性临床结局的相关性亦比 PN 更高。2002 年以后发表的 1 个多中心临床研究 (有 212 个中心参加) 表明, NRS 在预测营养风险和患者对营养治疗的反应方面, 具有其他工具所不可比拟的优势。2005 年 CISPEN 主持进行了中国首个大规模住院患者营养不良风险调查, 该调查使用“NRS 2002”对全国 10 个中心城市 11 家三级甲等医院的住院患者的营养状况、营养风险进行评估, 并追踪随访了每例受访者住院期间使用营养支持和液体治疗的状况。该研究纳入的患者类型涉及 6 个临床专科, 目前已纳入 15 089 例。其中期研究结果发现, 普外科患者的营养不良发生率为 12.4%, 存在营养风险的患者占 29.2%, 而使用营养支持的患者占到被调查者的 39.6%, 营养支持绝大多数为 PN^[4]。

其他营养评定方法如“体质指数 (bodymass

index, BMI)”、“主观全面评定 (subjective globe assessment, SGA)”、“微型营养评估 (mini nutritional assessment, MNA)”等在住院患者中的应用, 一直缺乏共识。原因在于没有一种工具能够在敏感、特异的筛查出营养不良的同时, 对营养不良与住院患者疾病结局的相关性以及患者是否可从营养支持中获益的问题做出提示。因此, CISPEN 推荐“NRS 2002”为住院病人营养不良风险评定的首选工具, 将 NRS 2002 评分 ≥ 3 分作为应用营养支持的标准, 外科医师在考虑患者围手术期使用 PN 或糖电解质输液时, 应当根据患者的水电解质平衡状况、有无营养风险存在并结合临床研究结论来做出选择。只有适当的治疗才能为患者带来良好的结局并节省费用。

2 围手术期肠外营养的规范应用

围手术期支持可分为 3 类: 第一类是术前需要营养支持; 第二类是术前开始营养支持, 并延续至手术后; 第三类是术前营养状况良好, 术后发生并发症, 或者是手术创伤大、术后不能经口进食的时间较长, 或者术后摄入的营养量不足而需要营养支持。但营养支持绝非急诊处理措施, 应该在病人生命体征平稳后才按适应证规范和使用规范进行。随着代谢研究的深入与临床实践的积累, 围手术期营养支持的目的是不再是单纯的维持手术病人的氮平衡, 保持病人的瘦肉体, 而是为维护脏器、组织和免疫功能, 促进脏器组织的修复, 加速病人的康复。营养支持目的的改变既提高围手术期营养支持的必要性, 更提高了营养支持的难度。

Klein^[7]等分析 13 项术前肠外营养支持的 RCT 资料共 1258 例病人。结果显示: 对于中、重度营养不良患者, 术前给予 7~10d PN 可降低术后并发症 10%; 对轻度营养不良患者术前全肠道外营养 (TPN) 支持无益处, 还可能增加感染并发症。相关的荟萃分析也不支持低热量的肠外营养支持能降低手术并发症和死亡率, 反而不合理的营养支持所导致的高糖负荷加重应激后的高血糖, 并增加肝脂肪沉积。

在应激状态下, 机体代谢的变化是内分泌改变和炎性细胞因子的共同作用所致。某些特殊的营养素不同程度调节炎症、代谢和免疫的作用, 有助于改善病人营养支持的效果。其中包括谷氨酰胺、精氨酸、 ω -3 脂肪酸、核酸和膳食纤维等。RCT 的临床研究结果表明, 腹部大手术后, 围手术期添加谷氨酰胺的 PN 能明显改善氮平衡, 减少住院天数, 降低危重病人的死亡率和住院费用, 但需要使用 10d 或 2 周以上, 普通病人或短期使用意义不大。围手术期添加 ω -3 脂肪酸的 PN 能阻断过度炎症反应, 显著降低炎症反应综合征 (SIRS) 的发生率, 提高重症病人的生存率, 明显改善手术病人的临床结局^[89]。

围手术期生长激素的使用, 目前文献报道的结果不一致。Zhou 等研究显示: 腹部手术病人围手术期使用生长激素能显著改善氮平衡, 减少住院时间, 但血糖升高明显。另一项多中心研究报道: 使用生长激素增加 ICU 中感染并多器官功能障碍病人的死亡率。因此, 围手术期生长激素的使用对感染率、并发症、死亡率、肿瘤复发以及临床结局的影响, 需要尽一步研究来评价。

因此要掌握围手术期肠外营养支持的适应证、营养物质供给的量与质等, 有利于病人的康复。建议标准配方为: 热卡 $25\sim 30\text{kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 其中 30%~50% 由脂肪供能。 $0.15\sim 0.2\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 氮摄入已能够满足机体需要 (热氮比约为 120:1), 并添加常规剂量的矿物质与微量营养素。

CISPEN 根据目前国内外现有的证据, 指出以下关于围手术期 PN 的推荐意见: ①围手术期有营养不良或有营养不良风险的患者, 由于各种原因导致连续 5d~10d 无法经口摄食达到营养需要量的患者, 给予 PN 支持; ②中、重度营养不良患者, 术前给予 7~10d 营养支持; ③围手术期有营养不良或有营养不良风险需要 PN 支持的患者, 可添加特殊营养素谷氨酰胺; ④围手术期有营养不良或有营养不良风险需要 PN 支持的患者, 尤其是危重症患者, 可添加特殊营养素富含 ω -3 脂肪酸的鱼油脂肪乳。

此外, 对于需要 PN 的围手术期患者, “全合一”是肠外营养的推荐模式, 并且需要在通过 GMP 认证的超净中心配液室配置, 或使用类似“三腔袋”的成品肠外营养液; 采用双能源方式供能, 不推荐单瓶脂肪乳或氨基酸的输注; 肠外营养液的每日输注时间应大于 14h, 建议使用输液泵控制速度; 经外周中心静脉置管 (PICC) 是较长时间 PN 推荐的输注途径, 另外还需注重药效和卫生经济学的统一^[6]。

3 围手术期肠内营养的规范应用

EN 的消化和吸收过程能够增加胃肠道的血液供应, 刺激内脏神经对消化道的支配和消化道激素的分泌, 为全身和胃肠道本身提供各种营养物质, 并能保护胃肠道的正常菌群和免疫系统。这些作用对维持肠黏膜屏障、维持胃肠道正常的结构和生理功能、减少细菌易位, 以及预防肝内胆汁淤积均具有重要的意义。研究发现, 只要提供不低于总热量 20% 的 EN 就可避免肠道屏障功能的破坏与肠道的菌群易位。创伤后早期应用 EN 可降低代谢应激和严重全身感染的发生率, 减少腹腔和肺部感染。创伤程度越重, 早期 EN 获得的好处越多。研究表明, 术后 EN 支持更有益处, 可以降低术后感染并发症, 改善伤口愈合, 改变肠黏膜抗原表达和氧合及器官功能。Hochwald 等的研究表明, 上消化道肿瘤患者术后 24h 内给予肠内营养, 能够降低脂肪氧化和机体蛋白分解代谢, 提高氮平衡。目前对于 EN 的应用国内外专家的共识是“当肠道有功能且能安全使用时就应用它”。

1989 年 Moore 等比较了创伤患者术后应用 EN 和 PN, 结果表明 EN 能够增加肝脏蛋白, 降低感染率 (EN 组为 17%, PN 组为 37%) 和重要感染并发症 (EN 组为 3%, PN 组为 20%)。Lewis 等证实早期 EN 能够降低感染并发症和死亡率, 缩短住院时间。Bozzetti 等比较了 EN 与 PN 对胃肠道营养不良患者术后并发症的影响, 发现 EN 能够降低并发症的发生率、缩短并发症发生时间, 感染和非感染并发症危险性分别降低 40.8% 和 26.6%。2002 年蒋朱明等的 RCT 观察了 120 例接受消化道手术的患

者,结果显示 EN 组在肝功能、肠黏膜通透性、血浆谷氨酰胺水平和降低医疗费用等方面优于 PN。我们在老年接受中等以上手术后患者的 RCT 研究发现,EN 组在血浆前白蛋白、累积 6d 氮平衡、乳果糖/甘露醇比值、IgG 和 IgM,以及术后感染并发症等方面显著优于 PN 组。PN 与 EN 的应用比例从 20 世纪 70 年代 PN 多于 EN 逐渐转向为 EN 多于 PN^[10-12]。

EN 适应证包括:①经口摄食不足或不能经口摄食者;②胃肠道疾病,虽然胃肠道疾病妨碍病人经口进食,但仍可进行肠内营养支持,EN 提供的营养素齐全,不需消化或容易消化,通过较短的或黏膜面积较小的肠道即可吸收,具有不改变肠道菌群、无渣及无乳糖以及对肠道与胰外分泌刺激较轻等优点;如胃肠道瘘、炎性肠道疾病、短肠综合征等;③不完全肠梗阻和胃排空障碍;④多发性创伤与骨折及重度烧伤患者,需要增加蛋白质与热量的摄入,可通过肠内营养提供;⑤肠道检查准备及手术前后营养补充,肠内营养可代替流质饮食作为肠道术前准备;⑥急性胰腺炎的恢复期与胰瘘;⑦其他:肿瘤患者辅助放化疗、心血管疾病合并营养不良、小儿吸收不良和低体重早产儿、慢性消耗性疾病、重度厌食、肝肾功能衰竭以及先天性氨基酸代谢缺陷病等。

免疫营养是在原有标准营养配方的基础上增加某些营养物质,以促进机体免疫功能。免疫营养主要添加物质为谷氨酰胺、精氨酸,ω-3 不饱和脂肪酸、核酸和膳食纤维等。Braga M 等发现围手术期免疫营养支持能够明显抑制机体免疫功能的降低,控制炎症反应,促进短期蛋白的合成。Riso 等研究结果表明头颈部恶性肿瘤患者术后应用免疫营养支持,并不能给营养正常的患者带来益处,但能够降低营养不良患者的感染和伤口并发症发生率。蒋小华等的研究也证实含精氨酸、谷氨酰胺及 ω-3 脂肪酸的肠内免疫营养对围手术期患者可减轻手术创伤应激后机体炎症反应,改善机体免疫功能^[14]。

CISPEN 关于围手术期 EN 应用指南的推荐意

见^[6]包括:①对于胃肠道功能正常的围手术期患者,EN 是首选的营养支持手段;②无胃瘫的择期手术患者不常规推荐术前 12h 禁食;③有营养风险的患者,大手术前应给予 10~14d 营养支持;④对于有营养支持指征的患者,经由 EN 无法满足能量需要(小于 60%)时,可考虑联合应用 PN;⑤在术后 24h 内对需要的患者进行 EN;⑥标准的整蛋白配方适合大部分患者的 EN;⑦围手术期 EN 禁忌证:肠梗阻、血流动力学不稳定和肠缺血等;⑧对不能早期恢复口服的患者应使用管饲 EN,特别是接受大型头部或胃肠道肿瘤手术、严重创伤、手术前已有明显营养不良等情况的患者;⑨不推荐将含有精氨酸的“免疫肠内营养”用于合并重度创伤、全身感染和危重症患者;⑩当施行了近端胃肠道的吻合后,通过放置在吻合口远端的空肠营养管进行 EN;非腹部手术患者,若需要接受大于 2~3 周的肠内营养,如严重头面部外伤患者,首选经皮内镜下胃造口术(PEG)作为管饲途径。

【参考文献】

- [1] 黎介寿. 围手术期营养支持的需要性. 肠外与肠内营养杂志, 2006, 13 (3): 129-131
- [2] The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med*, 1991, 325 (8): 525-532
- [3] Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 2001, 121 (5): 970-1001
- [4] 蒋朱明, 陈伟, 张澍田, 等. 中国 11 个城市大医院 6 个临床专科 5303 例住院患者营养不良风险筛查(期中小结摘要). 中国临床营养杂志, 2006, 14 (4): 263
- [5] 陈耀津, 傅强, 汪立今, 等. 城市大医院外科患者接受肠外营养或糖电解质输液的比例及其内容组分调查. 中国临床营养杂志, 2005, 14 (4): 256-259
- [6] 中华医学会编著. 临床诊疗指南肠外肠内营养学分册. 北京: 人民卫生出版社, 2006
- [7] Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for

手性与手性药物

手性似乎有些陌生又有些时髦,实际上手性在自然界是非常普遍的现象,如人体的左右手一样,在空间上不能完全叠合,却能互为镜像的属性,我们称之为手性。手性是旋光异构现象,所谓旋光物质就是能使偏振光(通过尼科尔棱镜的光)振动平面旋转的物质。其中使偏振光振动平面向左旋转的物质叫左旋体,而使偏振光振动平面向右以等角度旋转的物质叫右旋体。左旋体和右旋体为一对对映体,二者互为镜像,也称为手性物质。左旋体和右旋体的空间结构用(l)、(d)表示。手性原子相连的取代基是按照原子序数减少的顺序排列的,以顺时针方向定位的为(R)型,以反时针方向定位的则为(S)型。将左旋体和右旋体混合时,旋光性相互抵消,即外消旋体,其和相应的左旋体或右旋体除旋光性不同外,其他物理性质(如熔点、沸点、溶解度等)也有差异。根据实际需要,外消旋体有时有必要拆分为两个有旋光性的异构体。

具有光学活性药物的药理作用有特异性。有机化合物的结构特异性是生物作用的一个关键性因素。特异性结构药物的生物活性与化学结构有密切关系。这类药物与机体之三维结构紧密结合而产生药理效应。化学结构稍加改变,往往就会直接影响

其药效学性质。对于含手性碳原子的药物,即便是同一药物,它们不同对映体产生的生物活性,有的强弱不一,有的甚至表现出相反作用。这是因为生物大分子(如酶、受体、抗体等)或它的活性部位具有手性,具有一定的立体构型和构象,所以它要求和它相互作用的生物活性分子(如神经递质、激素、药物、毒物等)也要具有和它相适应的立体化学条件,才能相互作用,起到互补性,从而产生生物活性。现已知道,不少药物的立体异构体的生物活性强度有差异,或者一个光学异构体有活性,而其对映异构体则没有这种活性;有的药物甚至一个是激活剂,而另一个是拮抗剂。从立体化学的角度严格说来,实行给予的剂量,只是给药量的一半,而另一半的异构体至少不符合治疗要求,有时甚至带来有害的作用。目前,手性药物光学异构体的药理作用大致有以下5种类型:①无治疗活性的光学异构体。如:氨氯地平右旋体没有治疗高血压和心绞痛的活性。②生物活性强度不同的光学异构体。③生物活性强度相等的光学异构体。④生物活性类型不同的光学异构体。⑤生物活性相反的光学异构体。

(上接第55页)

future research direction. JPEN, 1997, 21 (2): 133-156

- [8] Zhuming Jiang, Jinduo Cao, Mingwei Zhu, et al. The Impact of Alanyl-Glutamine on Clinical Safety, Nitrogen Balance, Intestinal Permeability, and Clinical Outcome in Postoperative Patients: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study of 120 Patients. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 1999, 23 (5): S62-S66
- [9] 朱明伟, 唐大年, 赵旭, 等. 谷氨酰胺双肽对老年创伤后患者内毒素血症、预后和卫生经济学影响的随机对照研究. 中华老年医学杂志, 2005, 24 (8): 585-588
- [10] 江华, 罗斌. 肠内与肠外营养对胃肠术后患者肝功能、肠屏障及治疗费用影响的中文随机对照研究 Meta 分析. 中国临

床营养杂志, 2001, 10 (1): 142-181

- [11] 蒋朱明, 曹金铎, 蔡东联, 等. 肠内或肠外营养对术后患者肝功能、肠通透性、血谷氨酰胺的影响及费用比较. 中国临床营养杂志, 2002, 10 (1): 6-9
- [12] 朱明伟, 韦军民, 赵旭, 等. 肠内营养改善老年创伤后患者营养代谢和肠黏膜屏障的影响. 中华老年医学杂志, 2002, 21 (1): 34-36
- [13] Loser C, Aschl G, Hebuterne X, et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition-Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Clin Nutr, 2005, 24 (6): 848-861
- [14] 江华, 蒋朱明, 罗斌, 等. 免疫肠内营养用于临床营养支持的证据: 中英文文献的系统评价. 中国医科学院学报, 2002, 24: 552-558