

药理营养素在重症患者中的应用

【作者】周华 许媛*

首都医科大学附属北京同仁医院重症医学科 (北京 100730)

【摘要】随着重病医学与临床营养的不断发展,越来越多的具有免疫药理作用的营养素应用于临床,如,谷氨酰胺, n-3 多不饱和脂肪酸, n-9 单不饱和脂肪酸, 精氨酸等。本文主要对近年来研究较多的几种药理营养素的应用和进展进行综述。

【关键词】药理营养素; 重症患者; 多不饱和脂肪酸; 精氨酸

【中图分类号】R151.43

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2010)-05-0009-04

近年来,随着重病医学与临床营养的不断发展,对严重应激状态下代谢、免疫等内稳态的认识深入,对于危重症患者应激反应期营养供给的时机、不同阶段供给量的选择、营养供给途径及其对效果的影响等都有了越来越深入的认识。在营养供给时,不但考虑到良好的营养支持效果有关于危重疾病不同时期及状态下的代谢特点、对营养的需求及营养的承受能力,还希望通过一些具有特殊作用的营养素,影响应激状态下的免疫机能、调理炎症反应状态、维护肠黏膜屏障与胃肠功能状态、影响内分泌功能等,由此起到参与疾病的治疗与促进康复的治疗作用。具有上述作用的营养素被称为“药理营养素”。

研究较多的药理营养素有:谷氨酰胺 (glutamine, Gln)、n-3 多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA)、n-9 单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acid, MUFA)、精氨酸,核苷与核苷酸,非淀粉多糖以及抗氧化维生素与微量元素,这些具有免疫药理作用的营养素应用于临床,从不同的方面以特定方式刺激免疫细胞,增强应答功能,维持正常、适度的免疫反应,调控细胞因子的产生和释放,减轻有害或过度的炎症反应。营养支持逐步发挥其在重症患者中的治疗作用^[1]。

1 谷氨酰胺

Gln 是体内含量最丰富、具有多种生理功能的

条件必需氨基酸,是肠黏膜上皮细胞和淋巴细胞、巨噬细胞等快速增殖细胞优先选择的能源物质。Gln 缺乏可导致肠黏膜屏障功能受损,细菌易位,增加肠源性感染风险和病死率;同时巨噬细胞缺少 DNA 和 mRNA 合成的前体物质,影响其吞噬作用、细胞因子合成和分泌以及抗原提呈功能等,也影响了机体的免疫防御功能^[2]。创伤、感染等严重应激时, Gln 贮备耗竭,出现严重的供需矛盾,循环中浓度可下降至 30%,骨骼肌氨基酸池中下降可 > 50%^[3]。Gln 浓度的降低与上述功能改变相关。

临床研究表明,外源性补充 Gln 可改善严重应激下机体免疫功能,调节炎症反应,降低呼吸相关性肺炎和血行性感染等感染疾病的发生率,缩短住院时间。其作用机制可能有:①组织保护:促进热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 表达,修复肠黏膜屏障,减少细胞凋亡。HSP 是细胞的一种重要保护机制,参与修复或剔除损伤蛋白,保护细胞对抗氧化杀伤和减少细胞凋亡。体外条件下 HSP 表达与 Gln 浓度呈剂量依赖性,血浆 Gln 浓度降低时粒细胞、单核细胞、淋巴细胞的 HSP 表达均受抑制^[4]。临床研究表明,外科 ICU 患者外源性补充 Gln (alanyl-Gln 0.5g·kg⁻¹·d⁻¹) 后血清 HSP70 较对照组增加 3.7 倍,并且明显减少 ICU 患者住院天数

* 通信作者:教授,主任医师

($P < 0.009$)^[5]。Gln 在体内作用时还可降低血清中和巨噬细胞内肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平^[6], 增加单核细胞组织相容性白细胞抗原 (HLA-DR) 表达和中性粒细胞吞噬作用^[7]。虽然 Gln 是肠黏膜上皮细胞主要的能源物质, 但其对肠黏膜屏障的保护作用不仅仅是因为提供了营养底物, 还通过促进核苷酸、谷胱甘肽 (glutathion, GSH) 合成起到保护上皮细胞和抗氧化损伤的作用。临床研究表明烧伤或严重创伤患者补充 Gln 后肠通透性和血内毒素水平明显降低, 缩短住院时间并减少住院费用^[8-10]。②抗炎/免疫调节功能, 主要是通过核转录因子 NF- κ B 信号通路及其抑制因子 I κ B α 实现, Gln 减少 I κ B α 分解, 从而抑制 NF- κ B 活性, 降低促炎因子水平, 其中亦有 HSP70 参与。但通过何种途径来抑制 NF- κ B 活性, 目前尚不清楚。③改善组织代谢和胰岛素抵抗, 对维持内稳态起着积极的作用^[11]。④增加 GSH 等抗氧化剂的生成和诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS) 活性。

由此可见, Gln 应用具有改善免疫功能、对抗氧化杀伤、调节组织代谢等作用, 对于重症患者严重应激状态下内环境稳定起着重要作用, 已经成为临床常规治疗措施之一。但是目前关于 Gln 对重症患者病死率的影响报道不一, 有作者认为这与临床上 Gln 应用剂量不足有关, 肠外补充 Gln $0.2 \sim 0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 肠内补充 Gln $0.16 \sim 0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。加拿大 Heyland 拟通过 REDOS 多中心研究进一步证实 Gln 对器官功能损害的重症患者预后的影响和适用于重症的药理剂量^[12]。

2 n-3 多不饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸

脂肪乳在肠外营养中不仅提供能量还提供必需脂肪酸, 后者参与细胞膜的构成。根据脂肪酸碳链上含有共价双键碳原子的数目分为饱和 (不含双键)、单价不饱和 (含 1 个双键)、多价不饱和脂肪酸 (含 >1 个双键)。如果第 1 个共价双键分别出现在脂肪酸碳链第 3、6、9 位碳原子位置上, 则

可以相应命名为 n-3、n-6、n-9 脂肪酸。临床通常使用的长链脂肪乳 (LCT), 以大豆油为来源, 富含 n-6 多不饱和脂肪酸 (n-6PUFA), 近年来研究显示 LCT 含亚油酸过高, 含抗氧化剂较低, 创伤、感染等严重应激状态下可影响粒细胞活性, 导致免疫功能受损, 脂质过氧化增加, 加重器官功能损害, 延长住院时间^[13]。

2.1 n-3 多不饱和脂肪酸

n-6PUFA 代谢的中间产物花生四烯酸, 经环氧合酶和脂氧合酶代谢途径生成具有很强生物活性的血栓素 (TXA₂)、前列腺素 (PG₂) 和白三烯 B₄ (LTB₄), 引起血管收缩、血小板聚集和毛细血管通透性增加、组织水肿等一系列炎症反应, 因此创伤、感染等重症患者过多输注 n-6PUFA, 可加重机体炎症反应并损害免疫功能。n-3PUFA 则通过竞争方式抑制花生四烯酸释放, 产生弱生物活性的代谢产物: 3 系列 PG_Z 和 5 系列白三烯, 抑制淋巴细胞增殖和单核细胞等抗原提呈功能^[14], 稳定细胞膜, 削弱因脂质促炎因子过度生成导致的全身性炎症反应, 内稳态失衡和器官功能损害。

n-3PUFA 在重症患者营养治疗中已得到较好的结果。有研究显示 ARDS 患者补充 n-3PUFA 后, 支气管肺泡灌洗液中细胞总数和中性粒细胞数比例减少近 2.5 倍, 肺顺应性、氧合指数得以改善, 明显缩短机械通气时间和住 ICU 天数^[15-18]; Heller 等多中心研究显示, n-3PUFA 可显著改善外科重症患者的生存率、感染率和住院天数, 尤其是腹腔严重感染和严重颅脑损伤、多发创伤患者^[19]。重症胰腺炎患者应用 n-3PUFA 后血 C 反应蛋白 (CRP)、IL-6 等炎症指标水平显著降低, 降低全身炎症反应综合征 (SIRS) 比率、ARDS 患病率, 合并急性肾衰竭须行连续性血液净化的时间均有所下降^[20]。因此, 目前普遍认为 n-3PUFA 应用作为肠外营养的附加治疗手段, 在调节过度的炎症反应、改善免疫功能、减轻器官功能损害有着积极的意义。临床应用 n-3 PUFA 推荐剂量为 $0.1 \sim 0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 也有学者

提出早期应用 $0.5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 更能够发挥其药理作用。但是 n-3PUFA 和 n-6PUFA 最佳比例, 何种临床情况、何种时机应用能影响临床结局, 还有待于进一步的研究。

2.2 n-9 单不饱和脂肪酸

脂肪乳在氧自由基作用下发生自身氧化反应, 产生大量自由基, 即脂质过氧化。细胞膜、线粒体膜等均是易遭受自由基攻击的靶器官, 其结果导致细胞膜特性的改变和膜结合蛋白的破坏, 细胞膜的流动性减弱、通透性增强, 造成或加重组织器官损伤。健康志愿者输注 LCT 后血浆中脂质过氧化终产物丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 是输注前的 2 倍左右^[21], 而 LCT 仅含有较少的具有抗氧化作用的 α -生育酚, 易发生被氧化脂肪酸和抗氧化物质的失衡, 这在创伤、感染等严重应激状态下矛盾更为突出, 加重机体氧化应激和组织损害。含橄榄油的脂肪乳剂 (80% 橄榄油, 20% 大豆油) 富含 MUFA, 较 LCT 含有更多具有生物活性的 α -生育酚, 可有效地维护生物膜的稳定性, 防止生物膜受氧自由基或脂质过氧化物的损害, 有益于维护免疫功能。近些年来的研究表明, 氧化应激导致的线粒体功能障碍在严重感染、创伤发生 < 48h 即不可逆转, 因此损伤后越早应用药理营养素, 其治疗效果越好。

基础和临床研究均显示, 富含橄榄油脂肪乳不仅提供必需脂肪酸, 同时由于其可减少 PUFA 比例, 降低了免疫抑制和脂质氧化的风险。体外试验中富含橄榄油脂肪乳抑制 T 细胞的活化、增殖以及 IL-2 生成的作用较大豆油来源脂肪乳轻微^[22-24]; 还可减少炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 生成。动物实验得出类似的结果, 富含橄榄油脂肪乳可维持血中 α -生育酚浓度^[25], 减少过氧化作用, 且对白细胞滚动、黏附和移行的影响较弱^[23], 优于大豆油来源的脂肪乳。近年来多项临床研究验证富含橄榄油脂肪乳在家庭肠外营养和小儿营养中耐受性好, 对免疫功能和肝功能影响小^[26-29]。Garcia 随机双盲对照研究发现, 富含橄榄油脂肪乳可减少严

重烧伤患者住 ICU 时间、住院时间和机械通气时间^[30]。Huschak 等进行的多发创伤患者肠外营养研究发现, 富含橄榄油脂肪乳可改善患者应激性高血糖, 减少机械通气和住 ICU 时间^[31]。

3 总结

药理营养素在严重疾病状态下可改善免疫功能, 减轻炎症与氧化应激反应, 尤其适用于重症患者。由此也推动了营养支持从以补充能量和营养素为目标, 转变至兼有治疗作用的免疫营养。但是, 关于药理营养素应用最佳时机、剂量、途径以及预后影响还存有争议, 尤其是重症患者细胞代谢和神经-内分泌改变甚为复杂, 须设计良好的多中心研究证实其效果, 也期望借此探索一条新的道路。

【参考文献】

- [1] 朱维铭. 免疫营养的要领及其应用现状[J]. 外科理论与实践, 2002, 7: 22.
- [2] Oehler R, Pusch E, Dungenl P, et al. Glutamine depletion impairs cellular stress response in human leucocytes[J]. British Journal of Nutrition, 2002; 87: S17- S21.
- [3] Kapadia CR, Colpoys MF, Jiang ZM, et al. Maintenance of skeletal muscle intracellular glutamine during standard surgical trauma[J]. J Parenter Enteral Nutr, 1985, 9: 583- 589.
- [4] Beutler E. Nutritional and metabolic aspects of glutathione[J]. Annu Rev Nutr, 1989; 9: 287- 302.
- [5] Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2005, 31: 1079- 1086.
- [6] 袁媛, 王学敏, 梁梦凡, 等. 谷氨酰胺对脓毒症小鼠腹腔巨噬细胞细胞因子分泌的影响[J]. 上海交通大学学报, 2008, 28: 822- 826.
- [7] Vermeulen MA, van de Poll MC, Ligthart - Melis GC, et al. Specific amino acids in the critically ill patient Exogenous glutamine/arginine: A common denominator[J]? Crit Care Med, 2007, 35: S568- S576.
- [8] Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, et al. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double - blind, controlled clinical trial[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2003, 27: 241- 245.
- [9] Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al. Decreased mortality and in-

- fectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements; a prospective, controlled, randomized clinical trial [J]. Crit Care Med, 2003, 31: 2444-2449.
- [10] De - Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients; Effect of glutamine [J]. Crit Care Med, 2005, 33: 1125-1135.
- [11] Bakalar B, Duska F, Pacht J, et al. Parenterally administered dipeptide alany - glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple - trauma patients [J]. Crit Care Med, 2006, 34: 381-386.
- [12] Heyland DK, Dhaliwal R, Day A G, et al. Reducing Deaths due to Oxidative Stress (The REDOX Study): rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically - ill patients [J]. Proceedings of the Nutrition Society, 2006, 65: 250-263.
- [13] Koch T, Heller AR. Effects of parenteral nutrition with n - 3 fatty acids on the result of therapy - a multicentre analysis with 661 patients [J]. Aktuel Emahrungsmed, 2005, 30: 15-22.
- [14] Kelley DS. Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men [J]. Lipids, 1999, 34: 317-324.
- [15] Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2003, 31: 491-500.
- [16] Pierre Singer, Myriam Theilla, Haran Fisher, et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma - linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury [J]. Crit Care Med, 2006, 34: 1033-1038.
- [17] Schaefer MD, Juliane Ott, Andrea Mohr, et al. Immunomodulation by n - 3 - versus n - 6 - rich lipid emulsions in murine acute lung injury - Role of platelet - activating factor receptor [J]. Crit Care Med, 2007, 35: 544-554.
- [18] James E Gadek, Stephen J DeMichele, Mchale D Karlstd, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 1999, 27: 1409-1420.
- [19] Heller AR, Rössler S, Litz RJ, et al. Omega - 3 fatty acids improve the diagnosis - related clinical outcome [J]. Crit Care Med, 2006, 34: 972-979.
- [20] 王新颖, 李维勤, 李宁, 等. n-3 多不饱和脂肪酸对重症急性胰腺炎病人早期炎症反应的影响 [J]. 肠外与肠内营养, 2008, 15: 214-217.
- [21] 吴国豪. 脂肪乳剂与脂质过氧化 [J]. 肠外与肠内营养, 2003, 10: 60-63.
- [22] Granato D, Blum S, Rossle C, et al. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2000, 24: 113-118.
- [23] Buenestado A, Cortijo J, Sanz MJ, et al. Olive oil - based lipid emulsion's neutral effects on neutrophil functions and leukocyte - endothelial cell interactions [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2006, 30: 286-296.
- [24] Reimund JM, Scheer O, Muller CD, et al. In vitro modulation of inflammatory cytokine production by three lipid emulsions with different fatty acid compositions [J]. Clin Nutr, 2004, 23: 1324-1332.
- [25] Duto G, Melin C. Assessment of lipid peroxidation during lipid infusion; influence of fatty acid composition of fat emulsion [J]. Clin Nutr, 1991, 10: 50.
- [26] Ok E, Yilmaz Z, Karakucuk I, et al. Use of olive oil based emulsions as an alternative to soybean oil based emulsions in total parenteral nutrition and their effect on liver regeneration following hepatic resection in rats [J]. Ann Nutr Metab, 2003, 47: 221-227.
- [27] Amparo B, Julio C. Olive oil based lipid emulsion's neutral effects on neutrophil function and leukocyte endothelial cell interactions [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2006, 30: 286-296.
- [28] Gobel Y, Koletzko B, Bohles HJ, et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils; a randomized clinical trial in pre-term infants [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003, 37: 161-167.
- [29] Webb AN, Hardy P, Peterkin M, et al. Tolerability and safety of olive oil - based lipid emulsion in critically ill neonates; a blinded randomized trial [J]. Nutrition, 2008, 24: 1057-1064.
- [30] Garcia - de - Lorenzol, Denial R, Atlan P, et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients; a randomized double - blind study of an olive oil - based lipid emulsion v. medium/long - chain triacylglycerols [J]. British Journal of Nutrition, 2005, 94: 221-230.
- [31] Huschak G, Zur Nieden K, Hoell T, et al. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients; a pilot study [J]. Intensive Care Med, 2005, 31: 1202-1208.