

临床营养学进展

许利明 张 勤

临床营养学是一门科学和临床相结合的学科,针对那些与营养摄入、肠吸收功能障碍和对营养物质代谢障碍有关的疾病,通过改变营养物质的含量和成分,采用一定的药物或者营养物质治疗这些营养性疾病^[1]。20 世纪 60 年代,Dudrick 与 Randall 先后开创静脉营养和肠内营养,此后临床营养在理论基础、临床应用、营养制剂、输注方式上都取得了显著的发展。

一、理论基础上的进展

1. 静脉高营养→营养支持→营养治疗:20 世纪 60 年代,人们对临床营养的认识还停留在改善病人营养状况的层面,希望通过给予高热量,维持氮平衡和保持瘦肉体。因此,当时将肠外营养(parenteral nutrition, PN)称为“静脉高营养”(hyperalimentation)。然而机体在不同代谢状态下,对外源性代谢底物的利用率有着显著差异:在应激状态下,机体处于高分解代谢状态,主要依赖分解内源性能量底物提供能量,即“自身相食”(autocannibalism)^[2]。基于对上述观点的认识,临床营养由“静脉高营养”改为“代谢支持”(metabolic support),即营养供给量以不增加机体的代谢负担为前提,以避免摄入过多的糖类给机体带来的不良影响。基于对谷氨酰胺(Gln)、精氨酸、 $\omega-3$ 脂肪酸、核苷和核苷酸、膳食纤维的临床作用的深入研究,发现其不仅可以防治营养缺乏,而且能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,维持肠屏障功能等。这一概念被称之为营养药理学(nutritional pharmacology)或免疫营养(immune-nutrition)^[3]。

2. 肠外营养(PN)→肠内营养(enteral Nutrition, EN)→PN+EN 联合使用:PN 因其使用方便,病人容易接受,在 20 世纪 70 年代,“当患者需要营养支持时,首选静脉营养”便成为金标准。但临床上发现其并发症如:肝功能损害、胆汁淤积、导管性脓毒症很严重,因此认识到:只有肠衰竭的病人是肠外营养的

真正适应证。同时由于肠内营养制剂的改进,以及对于肠内营养临床优越性的认识:肠内营养不仅对代谢的扰乱小,没有严重不良反应,更重要的是其对肠屏障功能的保护作用。20 世纪 90 年代提出“当肠道有功能且能安全使用时,使用它”。随着临床实践的深入,肠内营养的不足也得到认识,肠内营养能提供日需要营养量的 30%~60%,但是在机体较长时间(>5 天)能量不足的情况下,肾功能障碍、呼吸窘迫综合征、外科感染、褥疮甚至脓毒症等并发症的发生率都将增加。因此,当前营养支持途径的选择标准是“采用全营养支持,首选肠内营养,必要时肠内与肠外营养联合应用”^[4,5]。

3. 临床营养的对象由营养不良患者→有营养风险者:营养支持不仅适用于已有营养不良的患者,也适用于因疾病、手术或创伤导致的代谢状态改变或营养需要量增加的具有营养风险的患者^[6]。欧洲学者进一步完善了营养风险概念,将其概括为“现存的或潜在的营养和代谢状况影响疾病(或手术)临床结局的风险”。根据对 128 项随机对照临床研究的分析和统计学处理结果,欧洲研究人员开发了营养风险筛查工具(nutritional risk-screening 2002, NRS2002),并提出当患者存在营养风险时,应结合患者的临床情况,制订相应的营养支持计划^[7]。

4. 低热量营养支持:对于危重患者,过度营养供给会导致血糖、血尿素氮、三酰甘油酯和去甲肾上腺素等儿茶酚胺类物质的增高等一系列代谢紊乱,故提出在早期采取“允许性低热量”原则。在危重症患者应激初期限制热量摄入,随着病情稳定,摄入热量及氮量应逐渐增加^[8,9]。

5. 分子营养学:随着分子生物学技术和方法的发展,临床营养也进入了“分子营养学”时代。主要包括以下几个方面:①代谢性和营养性疾病的分子遗传学基础;②利用基因表达的营养调控改变机体代谢;③核酸及蛋白质检测技术在临床营养中的作用;④基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学及系统生物学研究技术和策略在临床营养研究中的应用。同样基于分子生物学的发展,有学者提出了系统营养学和 4P 营养学,即将基因组学、转录组学、蛋白质组学和

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第二临床医学院(许利明);310014 杭州,浙江省人民医院胃肠外科(张勤)

通讯作者:张勤,电子信箱:hz166cn@163.com

代谢组学等应用到营养学研究,达到预测(predictive)、预防(preventive)、个性化(personalized)、参与(participatory)为特征的未来临床营养学——4P营养学^[10]。在预测和预防疾病方面:利用代谢组学技术,对营养不良大鼠研究发现:一些低分子物质(棕榈酰肉碱、甜菜碱等物质)较传统的清蛋白、总蛋白等能更早的反应营养不良,更好的预测不良事件的发生^[11]。表观遗传学研究发现,胚胎早期的营养将会对一生中肥胖、心血管事件、2型糖尿病的发生率产生影响。怀孕期间母婴的过度营养将增加其发生率^[12]。在个体化治疗方面:通过对载脂蛋白E(apolipoprotein E, Apo E)等位基因($\omega 2$ 、 $\omega 3$ 、 $\omega 4$)研究发现:Apo E $\omega 3/\omega 4$ 基因表达阳性者,低密度脂蛋白(LDL)浓度与饱和脂肪酸摄入量密切相关,而表达 $\omega 3/\omega 3$ 、 $\omega 2/\omega 2$ 、 $\omega 2/\omega 3$ 基因者 LDL 浓度与饱和脂肪酸摄入量无关。因此对于 Apo E $\omega 3/\omega 4$ 基因表达阳性者,可以通过低脂饮食预防临床不良事件的发生,达到个性化的治疗。

二、临床营养的应用范围不断扩大

Dean 通过对前列腺患者实施营养、运动和心理干预,并且拒绝手术、放疗、化疗等医学治疗,观察相关指标的变化发现,3个月后高表达的肿瘤基因明显下调,肿瘤相关功能蛋白的表达也得到明显的遏制^[13]。有研究显示高水平的维生素D和钙的摄入能够显著降低女性患乳腺癌的风险^[14]。此外,因为肿瘤细胞采用糖酵解的方式获取能量,为限制营养支持对肿瘤细胞的营养作用,对肿瘤病人应采用高脂肪、低糖配方,剔除营养配方中某些氨基酸来抑制肿瘤的生长^[2]。2009年 ASPEN 发布了临床肿瘤患者营养治疗的新指南,其中着重强调了营养支持治疗在肿瘤患者综合治疗中的重要性^[15]。在先天性畸形病方面:神经管缺陷的发生主要是母方的基因型起作用,环境因素中主要与叶酸缺乏有关。临床上采用补充叶酸的方法可有效预防大部分 NTDs 的发生^[16]。在代谢性疾病方面:通过对糖尿病人及高危人群采取基本饮食指导、运动指导、健康宣教防治相关知识教育、药物治疗、定期检测等强化干预等措施,可降低糖尿病人及其高危人群的血糖水平^[17]。近年来加速康复外科(fast track surgery, FTS)的兴起,对临床围手术期营养的支持和管理提出了新的要求,包括术前不常规进行肠道准备,缩短禁食时间,口服碳水化合物进行代谢准备,术后早期恢复口服饮食,早期下床活动等诸多优化措施。

三、临床营养的成分不断改进

1. 脂肪乳:20世纪60年代,长链脂肪酸(long

chain fatty acid, LCFA)最初上市,广泛应用于临床。20世纪80年代中链脂肪酸(middle chain fatty acid, MCFA)问世,新型的 MCFA/LCFA 混合制剂作为一种特殊脂肪乳用于危重患者。近年来 $\omega-3$ 和 $\omega-6$ 脂肪酸平衡的重要性成为关注焦点,它能够影响机体对内毒素的病理生理反应,调节二十烷类和细胞因子的生物活性。新上市的鱼油脂肪乳(omegawen)的优势在于它含有可以减轻过氧化风险的成分。

2. 氨基酸:氨基酸制剂最初的水解蛋白发展到结晶氨基酸,配方由仅8种必需氨基酸的组成发展到14、17、18甚至20种合理配比的平衡氨基酸,并出现了用于不同疾病状况下的特殊配方的氨基酸制剂,为临床营养支持提供了多种选择。

3. 其他:微量元素、维生素、生长因子的使用使临床营养更趋完善,有研究显示:生长激素具有明显的促合成作用,可使胰岛素抵抗的程度减轻,增强机体对能量的利用能力,促进伤口愈合,改善多核白细胞、单核细胞功能,降低血中TNF水平。但由于GH可促使肿瘤组织细胞增殖,不利于原发病的控制,因此GH不适合用于恶性肿瘤病人。

对于营养及其作用的认识不断深入,临床营养有了更丰富的内涵。它将不仅仅只是一个在医疗机构实施的医疗行为,更多的是以家庭为单位的治疗行为;其适应对象将由肿瘤、围手术期等现存的营养和代谢障碍疾病的患者扩大到高血脂、高血压、糖尿病、骨密度降低等具有营养的风险的患者;治疗措施将有疾病后期被动的接受营养制剂等药物治疗,转变为疾病早期通过饮食控制,适量运动等主动的治疗和预防疾病。

参考文献

- 1 Fürst P, Kuhn KS. Amino - acid substrates in new bottles; implications for clinical nutrition in the 21st century[J]. Nutrition, 2000, 16(7-8):603-606
- 2 朱维铭. 临床营养角色的转变:从营养支持到营养支持[J]. 肠外与肠内营养, 2009, 16(1):1-3
- 3 李宁. 临床营养的新概念:免疫营养[J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21(1):7-9
- 4 熊睿. 临床营养支持方法发展研究[J]. 中外医疗, 2010(29):179-180
- 5 黎介寿. 临床营养支持策略的变迁[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16(12):953-955
- 6 Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. Clin Nutr, 2003, 22(3):321-336
- 7 将朱明. 有营养风险患者首选肠内营养支持[J]. 中华临床营养杂志, 2009, 17(2):65-66
- 8 林峰. 危重症患者的营养支持[J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(3):167-168

- 9 Stapleton RD, Jones N, Heyland DK. Feeding critically ill patients: what is the optimal amount of energy? [J]. Crit Care Med, 2007,35 (9 Suppl):S535-540
- 10 李幼生. 临床营养学发展——系统营养学与 4P 营养学的新概念 [J]. 肠外与肠内营养, 2011,18(1):1-5
- 11 李民, 吴泽明, 李幼冰, 等. 营养不良大鼠血浆小分子物质代谢组学得研究 [J]. 肠外与肠营养, 2008,15(5):259-263
- 12 Kussmann M, Krause L, Siffert W. Nutrigenomics: where are we with genetic and epigenetic markers for disposition and susceptibility? [J]. Nutr Rev, 2010,68 (1 Suppl):S38-47
- 13 Dean O, Mark Jesus M, Maghanua, *et al.* Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008,105(24):8369-8374
- 14 Chen P, Hu P, Xie D, *et al.* Meta. analysis of vitamin D calcium and the prevention of breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010,121(2):469-477
- 15 Huhmann MB, August DA. Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Clinical Guidelines for Nutrition Support in Cancer Patients: nutrition screening and assessment [J]. Nutr Clin Pract, 2008,23(2):182-188
- 16 李艳华. 妇女围受孕期增补叶酸预防胎儿神经管缺陷 [J]. 中国妇幼保健, 2005,(14):1827-1829
- 17 宗文红, 顾惠琳, 沈艳红. 糖尿病及高危人群社区强化干预效果观察 [J]. 上海预防医学杂志, 2007,19(6):257-259

(收稿:2011-09-28)

(修回:2011-10-24)

急性肺栓塞临床研究进展

赵梦华 石建平 张学强

急性肺栓塞(PE)指的是肺动脉或其分支被来源于身体其他部位的栓塞性物质(如血栓、瘤栓、空气或脂肪等)堵塞所致。急性 PE 可分为大块和次大块:大块 PE 定义为收缩压 <90mmHg 或较基础收缩压降低 ≥ 40 mmHg,并持续 >15min。任何时候有低血压和同时有升高的中心静脉压(颈静脉怒张)时应怀疑到大块 PE,尤其是当不能用急性心肌梗死、张力性气胸、心包填塞或新发生的心律失常解释时^[1]。大块 PE 是一常导致急性右心室衰竭和死亡的灾难性疾病。死亡多发生于发生事件后的 1~2h 内,但有些病人发生于 24~72h,而更多未被诊断的 PE 直到尸解时才发现^[2]。所有不符合大块 PE 定义的急性 PE 则被认为是次大块 PE。马鞍型 PE 是指 PE 卡在主肺动脉分为左和右肺动脉的分叉部位。大部分马鞍型 PE 是次大块 PE。对包括 546 例连续 PE 病人的回顾性研究发现 14 例(2.6%)为马鞍型 PE,仅有 2 例马鞍型 PE 病人有低血压表现^[3]。有跨越 20 年间超过 4200 万死亡病人的研究发现 60 万病人(1.5%)被诊断为 PE^[4]。此数据肯定低估了 PE 的真实发生率。未给予治疗的 PE 病人病死率约为 30%^[4,5]。再发肺栓塞是最常见的死亡原因。目前尚不知道未治疗的存活者中的再发率。

一、预后评估

现有数种有关预后临床评估的评分系统可应用

于急性 PE 病人^[6-8],其中最著名的是肺栓塞严重指数(PESI)。PESI 将 10 个变量中的每一个变量分派给不同的积分,然后根据总积分将病人分类为不同的死亡风险^[6]。由于有这么多的变量需要考虑,而且每个变量的积分权重又不相同,所以在忙碌的临床工作中应用 PESI 是相当困难的,这也是 PESI 的主要不足。为了克服此种不足,PESI 简化版应运而生。简化版 PESI 给下述每个变量分派为 1 分,年龄 >80 岁,癌症史,慢性心肺疾病,心率 ≥ 110 次/分,收缩压 <100mmHg,和动脉氧合血红蛋白饱和度 <90%。总积分为零,表明处于低死亡风险,而总积分 1 或以上表明处于高死亡风险^[8]。由 995 例病人组成的队列研究结果表明简化版 PESI 在预后判断准确性上与原版 PESI 是相同的,简化版 PESI 分类为低危的病人 30 天病死率为 1%,而分类为高危的病人 30 天病死率为 10.9%^[8]。相比之下,由原版 PESI 分类为低危的病人 30 天病死率为 2.5%,分类为高危的病人 30 天病死率为 10.9%。但简化版 PESI 仍需前瞻性研究加以证实。在急性 PE 病人病程的早期阶段可检测到提示增加病死率风险的一些客观指标,如下所述。

1. 右心室功能障碍:如果将正常血压和低血压病人加在一起时由 PE 所致的右心室功能障碍预示着 PE 相关病死率的增加。对 7 项研究的 Meta 分析发现右心室功能障碍可使 PE 相关病死率增加 2 倍^[9]。由于有矛盾性研究结果所以在无低血压的病人中右心室功能障碍预测病死率的能力目前尚不肯定。有