早期肠内营养对机械通气患者营养状态和肠黏膜屏障的影响

赵　辉　潘景业　郑贞苍

摘　要　目的　研究早期肠内营养(enteral nutrition, EN)对机械通气(mechanical ventilation, MV)患者营养状态和肠道屏障功能的影响。**方法**　笔者医院共收治 MV 患者 112 例,随机将其分为 EN 组 56 例和全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)组 56 例,比较两组患者治疗前一般临床资料及治疗后血清营养指标、炎性因子水平,肠道屏障功能指标及预后等方面的差异。**结果**　两组 MV 患者在入院临床资料中比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。在营养指标方面,EN 组患者自第 7 天起血清白蛋白,前白蛋白均显著性高于 TPN 组;至第 14 天 EN 组患者血清转铁蛋白显著性高于 TPN 组。在炎性因子方面,第 7 天起 EN 组血清 CRP 及 TNF-α 水平均显著性低于 TPN 组。在肠道黏膜屏障功能指标方面,第 7 天起 EN 组血清内毒素,二胺氧化酶及 D-乳酸水平亦均显著性低于 TPN 组。在临床预后方面,EN 组患者机械通气时间及 ICU 时间均明显低于 TPN 组,两组呼吸机相关性肺炎、住院时间及病死率差异无统计学意义。**结论**　早期 EN 可以有效地改善 MV 患者营养状态,降低机体炎性因子水平,保护肠道黏膜屏障功能,从而改善患者预后。

关键词　机械通气　肠内营养　全肠外营养　营养状态　肠黏膜屏障

中图分类号　R5　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.027

Effect of Early Enteral Nutrition on Nutritional Status and Intestinal Mucosal Barrier in Mechanical Ventilated Patients. *Zhao Hui, Pan Jingye, Zheng Zhencang. Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China*

Abstract　Objective　To investigate the protective effect of early enteral nutrition (EN) on nutritional status and intestinal mucosal barrier in mechanical ventilation (MV) patients. **Methods**　A total of 112 AP patients admitted to our hospital were randomly divided into an EN group (56 cases) and a total parenteral nutrition (TPN) group (56 cases), clinical characteristics and the level of serum nutritive indexes, inflammation cytokines, intestinal barrier function indexes and clinical outcomes were compared between these two groups. **Results**　No significant differences were found in the demographic characteristics between EN and TPN group (P all >0.05). In the aspect of nutritive indexes, EN group show significantly higher level of serum albumin and prealbumin since the 7th day (t = 4.623; 4.517, P all <0.05); and in the 14th day, EN group also showed significantly higher level of serum transferrin. In the aspect of inflammation cytokines, EN group showed significantly lower level of both serum CRP and TNF-α(t = 2.211; 3.010, P all <0.05) since the 7th. In the aspect of intestinal barrier function, patients in EN group showed significantly lower level of serum endotoxin, accompanied with significantly lower serum level of DAO and D-lactic since the 7th day. In the aspect of clinical outcomes, EN group showed obviously shorter length of MV time and ICU stays. However, statistical differences were not found in VAP, hospital stays or in mortality between these two groups. **Conclusion**　Early EN can effectively improve MV patients' nutritional status, decrease the level of serum inflammation cytokines, protect the function of intestinal mucosa barrier and ameliorate their clinical outcomes.

Key words　Mechanical ventilation; Enteral nutrition; Total parenteral nutrition; Nutritional status; Intestinal mucosal barrier

近年来随着治疗理念的改变,营养支持治疗已成为 ICU 综合治疗措施的重要组成部分。Sheean 等通过不同的营养评估方式,发现 ICU 患者中营养不良的发生率高达 23% ~34%[1]。大量的研究表明营养不良是 ICU 患者众多不良预后的独立危险因素,证实营养支持在 ICU 患者综合治疗中占据着极为关键的地位[2~4]。机械通气(mechanical ventilation, MV)是 ICU 中常用的治疗各种原因所导致的呼吸衰竭的重要手段,Sheean 等[5]研究发现在 MV 患者中营养不良的患者比例更是高达 50.87%。动物实验发现,

基金项目:台州市科技计划项目(1701KY58)

作者单位:325000　温州医科大学附属第一医院重症医学科(赵辉、潘景业),318050　台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院重症医学科(赵辉、郑贞苍)

通讯作者:潘景业,主任医师,教授,电子信箱:panjingye@wzhospital.cn

MV 时呼气末正压会通过加重毛细血管渗漏和减少淋巴回流加重肠道水肿和炎性反应进而损害肠道黏膜屏障[6]。

肠道黏膜损伤所导致的肠道菌群移位会诱发或加重机体感染,营养制剂一直以来都被认为是维护肠道黏膜屏障的极为重要的措施[7,8]。因此如何选择合理的营养支持在满足 MV 患者的营养需求的同时,维护肠道黏膜屏障功能,降低机体炎性反应,从而改善患者的整体预后显得尤为重要。然而目前关于 MV 患者应该选择肠内营养(enteral nutrition,EN)还是全肠外营养(total parenteral nutrition,TPN)一直都是讨论的焦点。本研究通过前瞻性设计比较 EN 和 TPN 在 MV 患者中对肠道黏膜功能的保护性作用的差异,为临床 MV 治疗中如何选择合理的营养支持手段提供相应的理论支持。

资料与方法

1.一般资料:本研究前瞻性纳入笔者医院 ICU 所收治的 MV 患者。纳入标准:①预期机械通气时间超过 48h;②患者年龄 18 ~ 75 岁;③无妊娠,肿瘤或者严重的自身免疫性疾病;④无 EN 禁忌证;⑤自愿接受此研究方案;⑥不因非医学原因终止治疗。自 2014 年 5 月 ~2016 年 5 月共纳入满足以上条件的患者 112 例,随机将其分为 EN 组 56 例和 TPN 组 56 例。其中男性 62 例,女性 50 例,患者平均年龄 50.48 ±13.19 岁。两组患者在年龄、性别、内外科病人比例,入 ICU 时 SOFA 评分和 APACHE Ⅱ 评分以及并存疾病比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05,表 1)。本研究经过笔者医院伦理委员会批准通过,所有患者或其家属均知情并签署知情同意书。

表 1 两组患者一般临床资料及预后比较($\bar{x} \pm s$,n)

组别	年龄(岁)	男性/女性	内科/外科	SOFA 评分	APACHE Ⅱ 评分	并存疾病				
						糖尿病	慢性肾病	心血管病	COPD	脑梗死
EN 组(n =56)	51.60 ±13.74	33/23	35/21	5.11 ±2.17	19.56 ±5.51	17	7	23	9	5
TPN 组(n =56)	49.16 ±12.24	29/27	37/19	5.47 ±2.38	20.29 ±4.49	20	5	21	11	9
t/χ^2	0.891	0.578	0.155	0.740	0.692	0.363	0.373	0.216	0.243	1.306
P	0.375	0.447	0.693	0.462	0.491	0.546	0.541	0.642	0.627	0.253

2.治疗方法:两组患者入科后基础治疗一致,均积极处理原发疾病,纠正内环境紊乱,控制感染,维持血流动力学和生命体征稳定等治疗。EN 组当天常规床边徒手放置鼻肠营养管(库派,美国),床旁腹部平片联合造影剂(碘普罗胺注射液)确认在位及评估患者胃肠功能状态后 48h 以内给予 EN 营养支持治疗。EN 组营养支持方案从参照 ASPEN(美国肠外与肠内营养学会)指南[9],在维持血流动力学稳定前提下[维持平均动脉压 ≥65mmHg,血乳酸 <4.0mmol/L 且血管活性药物逐渐减量至去甲肾上腺素 <0.2μg/(kg·min)],所有患者首选预消化型 EN 混悬液(首选百普力),胃肠道功能正常者初始剂量 25ml/h;胃肠道功能中度受损初始剂量 10 ~ 15ml/h;胃肠道受损严重者初始给予 TPN 支持,随后连续评估患者胃肠道功能变化,逐步改为 EN。连续性评估患者耐受情况:每隔 6h 行 GRV (胃残留量)评估,若 CRV < 200ml,则加大 EN 剂量;若 200ml ≤ GRV < 500ml,则维持 EN 原剂量;若 GRV ≥ 500ml 或伴有呕吐、误吸等,则减慢 EN 速度或暂停 EN,且预计 3 天内重启 EN 者,则改为 TPN。连续性营养目标评估:3 天内,EN 组目标热卡需达到 25 ~ 30kcal/(kg·d),蛋白为 1.2 ~2g/(kg·d)。每天评估前 1 日营养摄入状况,对于营养目标未达标患者,则增加 EN 剂量或加用临时 TPN 补充相应目标值。热卡目标完全由营养制剂提供,蛋白目标为 EN 乳剂联合乳清蛋白提供,同时使用联合益生菌等。TPN 组入院当天建立深静脉通路,第 2 天给予 TPN 支持治疗。TPN 配方包括氨基酸、葡萄糖、脂肪乳、微量元素、维生素、电解质等、热卡量 25 ~ 30kcal/(kg·d),糖脂比 1∶1,热氮比 100∶1。治疗期间每天由专人评估患者 EN 和 TPN 耐受情况,若出现持续腹胀腹泻(EN)或导管感染(TPN)等严重并发症则退出该研究,更换营养支持方式。

3.观察指标及检测方法:一般临床资料包括患者年龄,性别,入 ICU SOFA 及 APACHE Ⅱ 评分。预后指标包括 ICU 时间,MV 时间及住院病死率等。血清学指标为分别于第 1、3、7、14 天留取患者血清,检测患者营养指标如血清白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白等,血清炎性因子水平如 C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)、肿瘤坏死因子 -α(tumor necrosis factor -α,TNF -α)等,肠黏膜屏障指标如内毒素、D -乳酸、二胺

氧化酶(diamine oxidase, DAO)等。营养指标及肠道黏膜屏障指标采用全自动生化仪(美国雅培公司)及分光光度仪(上海尤尼柯公司)检测所得。炎性因子采用ELISA(郑州安图公司)方法检测操作步骤参照说明书。

4. 统计学方法:所有数据均采用SPSS 22.0统计学软件进行统计分析,连续变量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并采用t检验;分类变量采用[n(%)]表示,组间比较采用χ^2检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　　果

1. 两组患者营养指标动态变化:两组患者基础血清白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白水平均差异无统计学意义(P均>0.05)。EN组患者自第7天起血清白蛋白(34.71 ± 5.88g/L vs 31.64 ± 3.57g/L, P = 0.004),前白蛋白(253.96 ± 34.82mg/L vs 234.93 ± 41.29mg/L, P = 0.020)均显著性高于TPN组;至第14天EN组患者血清转铁蛋白显著性高于TPN组(3.12 ± 0.64g/L vs 2.73 ± 0.57g/L, P = 0.003,图1)。

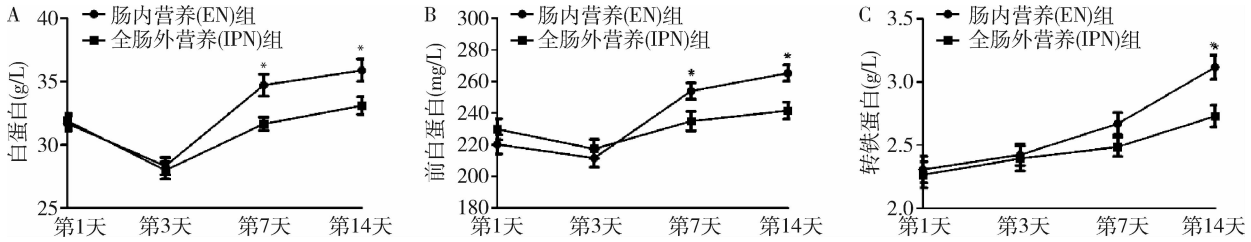

图1　两组患者营养指标动态变化

A. 白蛋白;B. 前白蛋白;C. 转铁蛋白

2. 两组患者血清炎性因子水平动态变化:两组患者基础血清CRP及TNF-α比较,差异无统计学意义(P均>0.05),自第7天起EN组血清CRP(39.69 ± 11.31mg/L vs 47.22 ± 9.71mg/L, P = 0.001)及TNF-α比较,(16.40 ± 5.42mg/L vs 20.27 ± 7.14mg/L, P = 0.005)水平均显著性低于TPN组(图2)。

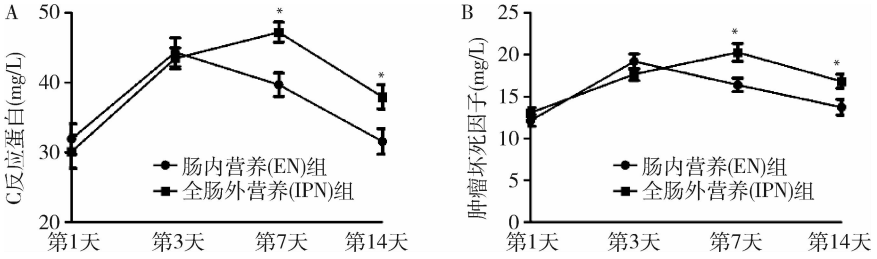

图2　两组患者血清炎性因子水平动态变化

A. C反应蛋白;B. 肿瘤坏死因子-α

3. 两组患者肠道黏膜屏障指标动态变化:两组患者基础血清内毒素,D-乳酸及DAO水平比较,差异无统计学意义。自第7天起EN组血清内毒素(11.80 ± 3.93 vs 13.89 ± 3.96, P = 0.014),D-乳酸(29.67 ± 4.42 vs 31.18 ± 4.64, P = 0.007)及DAO(40.56 ± 9.65 vs 46.64 ± 9.35, P = 0.003)水平均显著性低于TPN组(图3)。

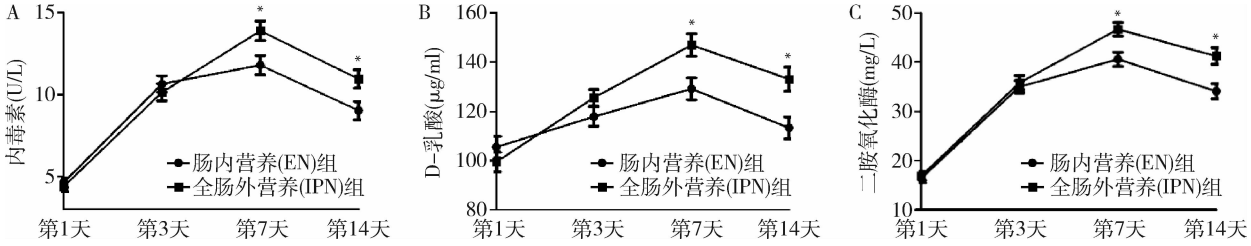

图3　两组患者肠道黏膜屏障指标动态变化

A. 内毒素;B. D-乳酸;C. 二胺氨化酶

4. 两组患者临床预后比较：在临床预后方面，EN 组患者机械通气时间（11.25 ± 8.74 天 vs 14.86 ± 9.24 天，$P = 0.036$）及 ICU 天数（21.44 ± 13.37 天 vs 26.58 ± 12.54 天，$P = 0.038$）均明显低于 TPN 组，两组呼吸机相关性肺炎、住院时间及病死率比较，差异无统计学意义（P 均 > 0.05，表 2）。

表 2　两组患者临床预后比较［$\bar{x} \pm s$，n（%）］

组别	机械通气时间（天）	ICU 天数（天）	呼吸机相关性肺炎	住院天数（天）	病死率
EN 组（$n = 56$）	11.25 ± 8.74	21.44 ± 13.37	7（12.50）	33.21 ± 17.58	11（29.64）
TPN 组（$n = 56$）	14.86 ± 9.24	26.58 ± 12.54	11（19.40）	37.63 ± 18.39	13（23.21）
t/χ^2	2.124	2.098	1.059	1.300	0.212
p	0.036	0.038	0.303	0.196	0.645

讨　　论

营养支持治疗已成为 ICU 综合治疗中的一线治疗方式。大量的研究证实，合理有效的营养支持手段可以改善多种疾病状态下机体营养状态，降低体内炎性反应水平，提高机体免疫力，从而改善疾病预后[10~12]。MV 时患者在原有呼吸功能障碍的基础上往往会合并感染，焦虑，全身炎性反应综合征等应激状态，导致机体处于高氧耗高分解代谢状态，因此相当比例 MV 患者会合并营养不良[13]。此外，MV 状态下患者无法经口饮食，MV 所造成的胸腔压力改变所引起的肠道静脉回流异常，镇静镇痛、插管不适等所造成的应激反应等多方面因素均会破坏正常的肠道功能，损伤肠道黏膜屏障[14]。因此，合理的营养支持方式既要满足 MV 患者高分解代谢需求，又要能够有效的改善患者肠道黏膜屏障，从而改善患者预后。

胃肠道是人体内最大的免疫器官，也是损伤起始最早，但却修复最晚的器官[15]。目前国内学者普遍接受的理论认为，EN 是维持和改善肠道功能屏障最有效的方式，其不但生理性高，且具有强大的免疫调节作用，可有效的改善患者内脏血供，刺激肠道蠕动从而抑制肠道菌群紊乱和过度繁殖[16,17]。但在 MV 患者群体，研究发现 EN 是呼吸机相关性肺炎等并发症的危险因素，因此目前针对 MV 患者应该选择何种营养支持方式仍是研究的焦点。本研究以 MV 患者肠道黏膜屏障为出发点，在 EN 实施前充分评估患者胃肠道功能，结合患者胃肠道功能状态，逐步实行 EN 支持治疗。

研究结果显示，早期 EN 可以有效地改善 MV 患者营养状态，降低血清炎性因子浓度，能有效的改善患者肠道黏膜功能，且在不增加患者呼吸机相关性肺炎发生率的情况下，缩短 MV 患者机械通气时间和 ICU 时间。Reignier 等[18]在一项纳入了 3032 例 MV 合并休克患者的研究中发现，早期营养支持可以明显降低患者病死率，但无论是 EN 或 TPN 在营养支持前 7 天内均会明显升高呼吸机相关性肺炎发生率，且 EN 与 TPN 在呼吸机相关性肺炎发生率比较中差异无统计学意义。项美姣[19]发现通过优化 EN 营养支持管理，可明显提高 ICU MV 患者 EN 的实施率和达标率，降低 PN 使用，从而在有效维持 MV 患者的营养状态，效缩短患者 MV 时间和 ICU 住院时间。李凤[20]在神经重症患者中也发现，通过动态的评估，为患者提供个性化 EN 方案，可以有效改善患者机体营养水平，降低肺部感染发生率，缩短 ICU 住院时间，并可降低患者病死率。以上结果显示，优化 EN 管理可以有效降低 MV 患者 EN 使用风险，可以充分发挥 EN 优势，从而给患者更大的临床获益。

综上所述，随着对 EN 认识和经验的增加，针对 MV 患者 EN 给予途径、配方等也在不断变化，其在 MV 患者综合治疗中所占据的地位会越来越重要。但如何针对不同患者制定更为合理有效的 EN 支持方案，充分发挥 EN 优势，避免 EN 实施过程中并发症的发生，仍需开展深入的研究。

参考文献

1　Sheean PM, Peterson SJ, Chen Y, *et al*. Utilizing multiple methods to classify malnutrition among elderly patients admitted to the medical and surgical intensive care units (ICU)[J]. Clin Nutr, 2013, 32(5): 752 – 757

2　Bagri NK, Jose B, Shah SK, *et al*. Impact of malnutrition on the outcome of critically Ⅲ children[J]. Indian J Pediatr, 2015, 82(7): 601 – 605

3　Havens JM, Columbus AB, Seshadri AJ, *et al*. Malnutrition at intensive care unit admission predicts mortality in emergency general surgery patients[J]. JPEN, 2016, 40(7): 663 – 669

4　Lew CC, Yandell R, Fraser RJ, *et al*. Association between malnutrition and clinical outcomes in the intensive care unit: a systematic review[J]. JPEN, 2017, 41(5): 744 – 758

5　Sheean PM, Peterson SJ, Gurka DP, *et al*. Nutrition assessment: the reproducibility of subjective global assessment in patients requiring

mechanical ventilation[J]. Eur J Clin Nutr, 2010, 64(11): 1358 – 1364

6 Lattuada M, Bergquist M, Maripuu E, *et al*. Mechanical ventilation worsens abdominal edema and inflammation in porcine endotoxemia [J]. Crit Care, 2013, 17(3): R126

7 De Magalhaes RF, Samary CS, Santos RS, *et al*. Variable ventilation improves pulmonary function and reduces lung damage without increasing bacterial translocation in a rat model of experimental pneumonia[J]. Respir Res, 2016, 17(1): 158

8 Ergin Ozcan P, Akinci OI, Edipoglu I, *et al*. Effects of different recruitment maneuvers on bacterial translocation and ventilator – induced lung injury[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2016, 22(2): 127 – 133

9 Druyan ME, Compher C, Boullata JI, *et al*. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients: applying the GRADE system to development of A. S. P. E. N. clinical guidelines[J]. JPEN, 2012, 36(1): 77 – 80

10 Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, *et al*. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta – analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 117

11 Perinel J, Mariette C, Dousset B, *et al*. Early enteral versus total parenteral nutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized multicenter controlled trial (Nutri – DPC)[J]. Ann Surg, 2016, 264(5): 731 – 737

12 Zhao XF, Wu N, Zhao GQ, *et al*. Enteral nutrition versus parenteral nutrition after major abdominal surgery in patients with gastrointestinal cancer: a systematic review and meta – analysis[J]. J Investig Med, 2016, 64(5): 1061 – 1074

13 Tatucu – Babet OA, Ridley EJ. Prevalence of underprescription or overprescription of energy needs in critically Ⅲ mechanically ventilated adults as determined by indirect calorimetry: a systematic literature review[J]. JPEN, 2016, 40(2): 212 – 225

14 Velazco CS, Zurakowski D, Fullerton BS, *et al*. Nutrient delivery in mechanically ventilated surgical patients in the pediatric critical care unit[J]. J Pediatr Surg, 2017, 52(1): 145 – 148

15 Schietroma M, Pessia B, Carlei F, *et al*. Intestinal permeability and systemic endotoxemia in patients with acute pancreatitis[J]. Ann Ital Chir, 2016, 87: 138 – 144

16 Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, *et al*. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta – analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 117

17 Olah A, Romics L, Jr. Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 16123 – 16131

18 Reignier J, Darmon M, Sonneville R, *et al*. Impact of early nutrition and feeding route on outcomes of mechanically ventilated patients with shock: a post hoc marginal structural model study[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(5): 875 – 886

19 项美姣. 营养支持管理对机械通气患者预后的影响[D]. 温州: 温州医学院, 2012

20 李凤. 系统营养评估对神经重症患者营养支持及预后的影响研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2015

(收稿日期:2017 – 12 – 18)
(修回日期:2018 – 01 – 15)

(上接第 115 页)

8 Lan TH, Xu ZW, Wang Z, *et al*. Ginsenoside Rb1 prevents homocysteine – induced endothelial dysfunction via PI_3K/Akt activation and PKC inhibition [J]. Biochemi Pharmaco, 2011, 82(2): 148 – 155

9 Cho YS, Kim CH, Kim HN, *et al*. Ginsenoside Rg3 inhibits lipopolysaccharide – induced adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cell and C57BL/6 mice [J]. Die Pharma, 2014, 69(11): 818 – 822

10 Su P, Du S, Li H, *et al*. Notoginsenoside R1 inhibits oxidized low – density lipoprotein induced inflammatory cytokines production in human endothelial EA. hy926 cells [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 770: 9 – 15

11 Beekmann K, Rubió L, de Haan LH, *et al*. The effect of quercetin and kaempferol aglycones and glucuronides on peroxisome proliferator – activated receptor – gamma (PPAR – γ)[J]. Food Function, 2015, 6(4):1098 – 1104

12 Yun HK, Cho BJ, Min JK, *et al*. Rosiglitazone increases endothelial cell migration and vascular permeability through Akt phosphorylation [J]. Bmc Pharmacol Toxicol, 2017, 18(1): 62 – 68

13 Szostak J, Miguet – Alfonsi C, Berthelot A, *et al*. Training - induced anti - atherosclerotic effects are associated with increased vascular PPARgamma expression in apolipoprotein E – deficient mice [J]. Acta Physiolo, 2016, 216(2):221 – 230

14 Sun H, Zhu X, Lin W, *et al*. Interactions of TLR4 and PPARγ, dependent on AMPK signalling pathway contribute to anti – inflammatory effects of vaccariae hypaphorine in endothelial cells [J]. Cellular Physiology & Biochemistry International Journal of Experimental Cellular Physiology Biochemistry & Pharmacology, 2017, 42(3): 12 – 27

(收稿日期:2017 – 10 – 24)
(修回日期:2017 – 11 – 20)