**外科危重病人肠内营养的争议：创伤性脑损伤、体外生命支持和脓毒症**

翻译：黎笔熙 中部战区总医院

审校：周荣华 四川大学华西医院

**摘要**

为危重患儿提供充足的营养支持是重症监护病房最佳护理的重要组成部分。在这种情况下，对于特定的患者群体来说，肠内营养输注可能会带来特别的挑战和潜在的风险。本文的重点是回顾现有文献中有关肠内营养在某些外科患者中的安全性、有效性及其收益。使用肠内营养最具争议的患者包括：创伤性脑损伤患者、接受体外生命支持(ECLS)的患者以及使用升压药物治疗(如脓毒症)的患者。在达成共识或呼吁调查研究空白的背景下，根据对现有证据的审视提出营养支持相关的建议。

**前言**

危重症婴儿和儿童需要最佳的营养支持才能达到最佳治疗效果。危重病人的营养状况已越来越被认为是影响临床预后的重要因素。营养不良和导致营养不足的行为与住院时间延长、院内感染增加和风险调整后的死亡率升高等相关。虽然这些患者是具有不同需求和关注点的异质性人群，但为危重患儿提供充足营养的好处及其重要性是毋庸置疑的。美国重症监护医学会和美国肠外和肠内营养学会最近的指南建议，在可能的情况下，对入院后24-48小时内开始营养支持(首选肠内营养)的儿科重症监护病房(ICU)患者及早进行营养状况评估。然而，提供这种基本营养支持的最佳策略并不明确，特别是对于外科患者来说，他们的手术史、疾病种类或创伤的性质可能会带来关于其安全性和有效性的内在挑战。表1汇总了关于该主题的现有文献。

本文的目的是回顾相关的研究和指南，以为儿科ICU中特定的外科患者提供肠内营养的安全性和有效性等相关信息。选择的研究对象包括入住ICU的创伤性颅脑损伤患者、接受体外生命支持(ECLS)治疗的患者，以及接受血管加压治疗(即脓毒血症)的患者，因为这些患者的营养支持治疗极具挑战性，同时也一度认为这些患者不适宜采用肠内营养的治疗策略，因为这些患者要么存在喂养不耐受、肠缺血的风险，要么存在与肠道通透性和细菌易位相关的并发症。

表1 营养状况和提供足够的营养对危重儿科患者临床结局的重要性

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献 | 研究设计 | 研究目标 | 研究对象（n） | 主要结局 | 结果 |
| De Souza 等 | 前瞻性队列研究 | 评估营养不良对PICU患者预后的影响 | 385例 PICU患儿 | 死亡率，ICU住院时间，机械通气时间 | 营养不良与通气时间延长相关(OR 1.76, 95%CI 1.08 - 2.88，P =0.024)。 |
| Mehta等 | 前瞻性队列研究 | 评估PICU患者的能量和蛋白质摄入情况，并分析与机械通气儿童临床结果的关系 | 来自8个国家31个PICU的500例机械通气患儿 | 死亡率 | 目标能量摄入量(肠内)越高，死亡率越低(能量摄入量从33.3%增加到66.6%，OR=0.27 [0.11，0.67]，P =0.002) |
| Doig等 | 文献荟萃分析 | 探讨早期（<24h）肠内营养能否为危重病人带来益处 | 6项RCT中的234例患儿 | 死亡率、肺炎 | 早期EN可显著降低死亡率 [OR=0.34, 95% CI 0.14，0.85]和肺炎发生率(OR=0.31, 95% CI 0.12，0.78) |
| Wong等 | 单机构回顾性研究 | 探讨提供足够的营养是否与ARDS患者临床预后的改善相关 | 107例ARDS患者 | 死亡率、呼吸机治疗天数、ICU住院天数和ECLS使用率 | 摄入足够热量(34.6% vs 60.5%， P =0.025)和足够蛋白质(14.3% vs 60.2%， P=0.002)的患者ICU死亡率降低 |
| Mehta等 | 前瞻性多中心队列研究 | 研究在机械通气的儿童中蛋白质摄入量与60天死亡率之间的关系 | 来自15个国家59个PICU的1245例机械通气时间>48h的患者 | 死亡率 | 校正后的结果显示肠内蛋白质摄入量充足与否与60天死亡率显著相关(P<0.01)。  平均肠内蛋白质摄入量≥规定目标的60% (vs. ＜20%)可降低60天死亡率，OR=0.14(95% CI: 0.04, 0.52，P = 0.003) |

**颅脑损伤患者的肠内营养**

创伤性脑损伤(TBI)后，机体的代谢需求大幅增加，因此需要额外补充营养来满足机体的需求。既往的成人报告和有限的儿科文献描述了TBI后患者的能量需求显著增加，以及持久性的氮排出增多。提供充足的营养以满足脑外伤儿童患者额外的营养需求，对于取得最佳的神经功能恢复和整体康复效果至关重要。尽管脑外伤儿童患者能量消耗增加已成为共识，但仍然缺乏这类患者关于营养支持的治疗路径、营养的总量、营养成分的构成以及营养支持的时机等数据。2003年发表了指导儿童和脑外伤儿童护理的循证建议，并于2012年进行了修订。这些建议讨论了患儿的营养需求，但缺乏足够的研究数据来提供明确的建议。在Adelson等人编写的这部TBI指南的最初版本中，只有2项专门针对儿童TBI患者能量需求增加进行的研究，但都没有涉及喂养的时机、路径或营养成分等。遗憾的是，时隔9年出版的第二版指南仍然没有找到更多的关于这方面研究的支撑数据。因此，大多数儿童TBI患者营养支持的建议都是从成人文献中推导而来。

根据成人指南的建议，营养支持应该在伤后72小时开始，目标是在伤后第7天完全替代。建议内容包括：在非瘫痪TBI患者，按其静息状态所需能量的130-160%提供卡路里数，在瘫痪患者则按100%提供所需的能量，最佳途径为肠内营养。因肠道损伤不适合采用肠内营养时，则肠外营养是可以接受的。配方奶粉应该在实现完全替代营养支持时，保证以蛋白质形式提供的卡路里数≥15%。证据不支持在这类患者中使用免疫调节饮食，血糖控制水平由经治医师自行决定。关于体内血清钠离子水平发生波动时，营养配方成分是否需要随之改变，目前缺少相关的研究数据，最佳管理策略是由包括营养专家在内的治疗小组确定。

Perel等通过对7项试验进行文献荟萃分析，调查了所有年龄段的颅脑损伤患者的最佳营养给药途径和时机。评估早期营养支持的研究结果显示，接受早期营养支持的患者相对死亡风险下降(RR 0.67；95%CI 0.41-1.07)、致残率降低，但因患者数量较少，尚无法确定其临床意义。在比较肠外营养和肠内营养的试验中，发现在肠内营养患者中具有感染率降低的趋势，但许多试验结果没有报告死亡率和致残率等数据，因此严重限制了对这一结果的解读。此外，因提供肠内营养的方法 (如胃或空肠) 不同，使得结果的比较也存在困难。最终，荟萃分析的最终结论确定了早期肠内喂养在减少感染、改善存活率和残疾结局等方面具有潜在优势，但还需要更大规模、设计合理的试验来验证早期肠内营养与感染并发症、ICU滞留时间和住院时间的关联性，以及对致残和死亡的真正影响。

作为关注儿童TBI患者营养的少数研究的其中一项，Meinert等人报道了儿科创伤性脑损伤患者联盟低体温治疗研究的二次分析，该研究也被称为“酷儿试验”。在这项针对颅脑损伤患儿进行的治疗性低体温的多机构试验中，对先前的入组数据进行了关于营养支持启动时间方面的二次分析。通过分析TBI患儿6个月和12个月后的格拉斯哥预后量表(GOS-E PEDS)评分，发现在TBI后72小时内开始喂养的患儿死亡率降低，功能恢复也得到改善。虽然该研究结果支持在这类人群中尽早开始营养治疗，但并没有进一步报道其营养支持方法，以及基于损伤严重程度的卡路里组成等细节。

Balakrishnan等人最近的一项多中心回顾性研究中，以儿童创伤评估与管理数据库中5个中心的416例患儿为研究对象，探讨了小儿闭合性颅脑损伤患者延迟(>伤后48h) 启动肠内营养的危险因素。在本研究中，83%的患者在入住PICU后 48小时内接受了肠内营养。营养治疗延迟的独立影响因素包括较低的初始格拉斯哥昏迷评分(GCS)、较高的损伤严重程度评分(ISS)以及转出PICU时较差的功能状态等。在这项研究中，并没有发现延迟的肠内营养与死亡率或住院时间延长的相关性。

综上所述，对于合并创伤性脑损伤的危重儿童，应在伤后72h内开始进行营养治疗，并在伤后7d前进行目标喂养。如果可行，肠内途径比肠外途径更可取。估算出的代谢所需的营养量应该换算成热卡数，其中瘫痪患者提供100%的卡路里，非瘫痪患者提供130-160%的卡路里。临床团队应经常进行营养评估并密切监测血清钠水平。所有的相关研究汇总于表2。

表2 关于创伤性脑损伤患者营养支持的文献

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献 | 研究设计 | 研究目标 | 研究对象（n） | 主要结局 | 结果 |
| Taha等 | 回顾性研究 | 评价重症脑外伤患儿营养支持开始的时机和获得充分热量支持对ICU住院时间及结局的影响 | 109例严重TBI患儿 | ICU住院时间，出院时的恢复情况 | 早期的营养支持和充分的卡路里摄入有助于缩短ICU住院时间和改善严重脑外伤患者的出院状态 |
| Perel 等 | 文献荟萃分析 | 探讨各年龄段颅脑损伤患者的最佳营养路径和营养支持启动的时机 | 7项研究，284例各年龄段的脑损伤患者 | 死亡率 | 早期营养支持有助于提高生存率和减少致残率，但试验规模较小。  试验包括肠内和肠外营养途径，很难确定优势 |
| Meinert等 | 随机对照试验的二次分析 | 确定TBI儿童肠内营养支持时机与预后之间的关系 | 90例TBI儿童 | 死亡率，格拉斯哥预后量表评分（儿童扩展量表） | 在TBI后72小时内开始营养支持与死亡率降低和格拉斯哥结局量表（儿童扩展量表）所反映的功能状态改善相关 |
| Balakrishnan等 | 多机构的回顾性研究 | 评价当前启动TBI儿童肠内营养的临床实践标准，并评估延迟启动肠内营养的风险因素 | 416例符合儿童创伤评估和管理数据库纳入标准的患儿 | 死亡率，  院内并发症发生率，ICU和总住院时间，呼吸机天数，ICU出院时的功能状态 | 只有48%的严重TBI患者在48小时内进行肠内喂养，65%在72小时内进行肠内喂养。较低的GCS和较高的ISS是营养支持延迟的独立影响因素 |

注：ICU：重症监护病房；LOS：住院时间；TBI：创伤性脑损伤；GCS：Glasgow昏迷评分；ISS：损伤严重程度评分

**体外生命支持患者的肠内营养**

需要体外生命支持(ECLS)的危重儿童的肠内营养需要特别考虑营养需求以及营养物质的输注方法。这些患者具有异质性的特点，包括继发于胎粪吸入所致的呼吸衰竭而需要进行VV ECLS治疗的新生儿，以及因心脏骤停需采用VA ECLS的十多岁青少年等。能量的需求以及营养支持的途径(肠内或肠外)会因病情和疾病进程的不同而有所不同。尽管存在异质性，但这些患者在危重人群中构成了一个病情危重而脆弱的亚群，对他们而言，已经明确营养会影响其临床结局乃至生存与否。

营养不良，体现在ECLS插管时体重不足，已被确认为ECLS儿科患者死亡率的独立预测因子。在Anton等人报道的491名患者中，有24%的患儿在ECLS开始时体重过低，与正常体重和肥胖患儿相比，这些患儿的住院死亡率增加(OR 1.99)。治疗开始后，ECLS期间能量的摄入量达到估算的热卡和蛋白质需要量可以改善患儿的存活率(足月儿：能量需求量100-110kcal/kg/d，蛋白质需求量2-3g/kg/d；儿童能量需求按能量需求估算(EER)方程计算，体力活动系数为1，蛋白质需求量2-4g/kg/d)。此外，从文献中可以推断出对这一人群提供充足营养的重要性，这些文献报道了危重儿童接受充足的营养治疗有助于改善临床结局。

目前还不清楚ECLS的能量需求。虽然ECLS可以代替肺和心脏等多方面的功能，但ECLS并不会导致新陈代谢的暂停。事实上，由于疾病本身和ECLS所导致的炎症反应的影响，患者通常被认定为高代谢状态。但并非所有的患儿表如此。有研究发现，有的处于应激状态的手术患儿并没有表现出热卡需求的增加，甚至表现为代谢减退状态。在ECLS上准确测定能量和蛋白质需要量是一个挑战，因为用间接测热法测量静息态能量消耗量(REE)离不开闭合回路。因此，必须使用标准方程式来估算，但标准方程式可能低估或高估热卡的需求量。众所周知，当患者处于分解代谢状态时，蛋白质的需求量显著增加。儿童的蛋白质需要量通常为2-4 g/kg/d，因此ECLS的新生儿指南建议，为了确保患儿能达到正氮平衡，最高可给予3 g/kg/d的蛋白质。

由于存在感染性并发症的风险，肠内营养在ECLS患者的安全性一直是一个令人担忧的问题。ECLS期间肠道的血流灌注发生改变，理论上会增加肠道的通透性和细菌移位，存在引起脓毒症的风险。由于这一理论上的风险，肠外营养在许多中心已经成为ECLS患者的首选方式。这种担忧是有科学依据的。在使用ECLS的健康动物中，ECLS本身是肠道屏障功能障碍的一个独立诱因，可导致移位到血液循环中的细菌增加。此外，在接受ECLS治疗的新生儿中，由于肠道的通透性相对健康婴儿增加，这些患儿通过扩散效应吸收碳水化合物的过程发生了改变。然而，这项研究没有证明使用肠内喂养会导致肠道通透性的进一步加重，或者因为丧失了肠道完整性的基础而导致了与使用肠内喂养有关的任何并发症。

许多其他研究表明，在接受VV和VA ECLS治疗的新生儿和儿童患者中使用肠内喂养是安全的。一项回顾性研究报道了在5年的时间内，77名使用ECLS的新生儿中有67名成功地进行了肠内喂养，没有发生相关的并发症，但研究者在这些患儿通常采用的是间歇性喂养。有趣的是，这些患者中有80%在进食时接受了正性肌力药物的支持治疗。Wertheim等人在一项类似的研究中，通过回顾分析接受VA ECLS的新生儿资料，发现与肠外营养相比，肠内营养并不增加菌血症的发生率。另一家机构报道在新生儿和儿童ECLS患者中，肠内喂养的患儿存活率较高，且并不增加感染率和腹部病变率。在一项回顾性研究中，Pettignano等人同样报道称，在接受肠道喂养的VV和VA ECLS患儿中，脓毒症和腹部病变的发生率并没有差别；他们还得出结论，肠道喂养更具成本效益。关于成人ECLS患者的研究报告，无论是采用VV ECLS还是VA ECLS支持，都报道了类似的关于肠内喂养安全性和耐受性的结果。除了安全性之外，肠道激素分泌反应也被证明保持正常。在接受ECLS支持的患者，采用肠道喂养时胃泌素、胆囊收缩素和YY-肽的分泌水平相应增加。

关于ECLS患者(新生儿) 的指南建议在血流动力学稳定后，如果不受患者基础疾病(例如，未修复的先天性膈疝) 的影响，即可开始肠内营养。在实践中，不同中心之间存在差异性。在最近对96家机构的调查中，84%的机构报告在ECLS患者使用了肠内营养，然而只有55%的机构报告说在接受VA ECLS时“经常”或“总是”使用肠内营养(在VV ECLS患者，相应的数据为71%)。只有23%的机构报告在血管加压药剂量增加时仍使用肠内喂养(相比之下，在血管加压药逐渐减少时这一比例为60%)。采用幽门后喂养的机构略多于胃饲。

在ECLS治疗期间，充分的营养供应是至关重要的。理想情况下，应该在ECLS启动后48小时内开始营养支持。尽管有许多关于肠内营养在ECLS患者安全性的报道，但仍然存在这方面的担忧，在VA支持的患者中采用PN的情况非常普遍，需要进一步的研究来证实肠内营养的安全性。此外，需要一种更准确的方法来计算ECLS治疗期间的能量和蛋白质需求，以为营养支持提供指导。所有的相关研究汇总于表3。

表3 新生儿和儿科患者ECLS治疗期间肠内营养的安全性

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参考文献 | 研究设计 | 研究目标 | 研究对象（n） | 主要结局 | 结果 |
| Kurundkar等 | 新生儿VA ECLS的猪模型；  新生儿ECLS患者 | 研究ECLS是否引起肠道屏障功能障碍 | 3周龄健康仔猪，新生儿患者 | 肠道通透性，细菌易位，血浆内细菌产物水平，肠道上皮细胞的变化 | 在猪模型中，ECLS治疗后数小时内胃粘膜通透性迅速增加，循环内细菌产物浓度增加了6-10倍。肠道上皮细胞发生变化。  在新生儿患者中，测量到血浆LPS水平升高，提示类似的肠道屏障功能丧失 |
| Piena等 | 通过吸收碳水化合物的排泄百分比来测定肠道通透性的变化 | ECLS对小肠完整性影响的前瞻性评价 | 16例新生儿ECLS患者 | 气-液相色谱法测定乳果糖/L-鼠李糖(非载体介导的扩散)、d -木糖(被动扩散)和3-O -甲基- d -葡萄糖(主动载体介导转运)的排泄率 | 13例患者乳果糖/L -鼠李糖比值升高(>0.05)，表明肠道通透性增加。  11例患者的d -木糖排泄率正常，表明被动载体介导的转运过程正常。  除了1例患儿，其他所有患儿3- O -甲基- d -葡萄糖排泄率降低(<10%)，表明主动载体介导的转运降低。  开始肠内喂养后，未见明显变化。 |
| Greathouse等 | 单中心回顾性研究 | 评估儿童ECLS时早期营养状况和EN启动时间对存活率的影响 | 49例接受ECLS的PICU患儿 | 接受PN的患者与在d5接受EN的患者相比，存活至结束ECLS的比率和出院的时间。  其他因素包括能量摄入和血管活性肌力指数(VIS)。 | 接受EN治疗的患者比仅接受PN治疗的患者的出院存活率更高(P= 0.031)。  在ECLS支持的d5上的EN (P =0.040)和较高的每日能量摄入百分比(P =0.013)具有保护作用，而较高的VIS预示死亡率增加(P =0.010)。  在多变量分析中，能量摄入(P =0.021)和VIS (P =0.013)对结局的影响有显著性差异。 |
| Pettignano等 | 单中心回顾性研究 | 评估ECLS患者EN的充分性、耐受性和并发症 | 27例接受ECLS的PICU患儿，其中14例采用全PN，13例采用全EN | 营养达到目标的时间，肠内喂养相关并发症的发生率，成本分析 | 两组在达到热量目标所需的时间上没有差异(P = 0.536)。  使用EN无并发症。  肠内喂养组节省170美元/天。 |
| Wertheim等 | 单中心回顾性研究 | 比较脓毒症ECLS患者EN和PN的并发症情况 | 96例新生儿ECLS患者，采用匹配诊断的方法 | 感染性并发症 | EN组和PN组脓毒症并发症发生率没有差异：无并发症患者75% vs 69%，菌血症发生率为6% vs 14%，败血症6% vs 11%。无肠内喂养相关并发症。 |
| Hanekamp等 | 单中心回顾性研究 | 评估ECLS期间肠内喂养方案的可行性和耐受性 | 77例新生儿VA ECLS患者，排除CDH患儿 | 通过记录EN达到总液体摄入量40%所需的时间来评估可行性；耐受性评估 | 77名符合条件的患者中有66名接受EN治疗。  36(54%)例患儿平均在3天(range，2 - 4天)内通过EN实现了40%的总液体摄入量。  16例短暂停止EN，其中14例出现胃潴留，1例不适，1例误吸。  无胆汁性呕吐、血便或腹胀。 |

**脓毒症患者的肠内营养**

在儿科文献中，缺乏关于血管加压药物支持下的患者的营养强化治疗推荐方案，因为大多数关于这一主题的研究包括了所有在儿科重症监护室(PICU)住院的患者，并没有区分脓毒症的严重程度。在成人文献中，最近有一个涉及234名患者、6项随机对照试验的荟萃分析，试图明确在重症监护病房入院后24小时内提供早期肠内营养是否能降低死亡率或给危重患者带来好处。该研究证实了早期肠内喂养可降低死亡率(OR 0.34，95%CI 0.14~0.85)和肺炎的发病率(OR 0.31，95%CI 0.12~0.78)。

对儿科重症监护相关文献的评估结果显示，与成人报告相比，数据质量较低。一项调查危重儿童营养支持的儿科文献荟萃分析发现，只有一项相关试验符合纳入标准。在一项针对来自12个儿科中心、年龄中位数为2.4岁的5105名患者的回顾性研究中，Mikhailov等发现，接受早期肠内营养的患者死亡率(2.5%)低于未接受肠内营养的患者(6.4%) (OR 0.38；95%CI 0.26-0.54)。然而，在一项类似的单一机构开放性研究中，Prakash等将患儿随机分为早期(6-24小时，n=60)或晚期(>24小时，n=60)肠内喂养，结果发现，无论是作为主要结局指标的PICU住院时间，还是作为次要结局指标的机械通气时间、呼吸机相关性肺炎、血流感染的发生率、喂养相关并发症的发生率和死亡率等方面均没有差异。

最近，美国肠外和肠内营养学会和危重病医学会联合发布了危重儿童的最佳营养实践指南。为了形成这一共识，多学科专家详细回顾了16项随机对照研究和37项队列研究，以回答有关危重儿童营养管理指南的具体问题。该小组调查的主题包括筛查方法、推荐的能量和蛋白质需要量、营养输送方式、开始营养支持的时机、营养支持团队的作用以及免疫调节的使用。由Mehta等人报道的专家建议指出，在可行的情况下首选肠内营养支持，建议在患儿进入PICU后24-48小时内开始肠内喂养。诚然，用于制定这些指南的证据的质量和证据等级都很差或很弱，因此强调了需要进一步的大型前瞻性随机研究来厘清儿科重症监护治疗中关于营养支持方面的争议。

**结论**

对儿科危重病人的营养支持至关重要。然而，能够用于提供最佳实践建议的数据有限。根据现有的文献，对这些特殊的危重儿科患者群体的建议包括：及早开始进食，尽可能使用肠内途径喂养，以及经常性评估所提供的卡路里的充分性。需要进一步的前瞻性随机对照试验证据来为重症监护治疗提供指导，以便优化这一特殊患者群体的预后。