

肝移植术后早期营养与应激性高血糖的治疗

沈中阳 刘懿禾 于立新 王峪 刘蕾 明宇

【摘要】 目的 观察肝移植术后早期不同营养治疗方法对应激性高血糖和围手术期预后的影响,探讨肝移植术后早期更合理的营养治疗方法。**方法** 选择因慢性乙型肝炎或丙型肝炎导致肝功能衰竭或终末期肝硬化行肝移植手术患者 172 例,回顾性分析在肝移植术后早期采用较高或较低热量标准及血糖控制标准情况下,围手术期并发症和重症监护室(ICU)住院时间等差异。**结果** 肝移植术后早期采用较低热量($83.7 \sim 104.6 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和增加脂肪供能比例(糖:脂肪=50%:35%)的阶梯营养治疗、并保持血糖 $< 8 \text{ mmol/L}$ 组,较采用较高热量($125.5 \sim 146.4 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和常规供能比例(糖:脂肪=55%:30%)、血糖控制在 $< 12 \text{ mmol/L}$ 组患者在本后 14 d 内每日胰岛素用量减少($P < 0.01$);术后 30 d 内感染相关病死率降低($P < 0.05$),机械通气时间和 ICU 住院时间缩短(P 均 < 0.05)。两组血清总胆红素水平、伤口和吻合口愈合不良发生率、低血糖发生率、白蛋白总用量等比较差异均无显著性。**结论** 肝移植术后早期采用低热量营养并控制血糖 $< 8 \text{ mmol/L}$ 的治疗方式有助于减少术后并发症,且不会影响外科预后。

【关键词】 肝移植; 高血糖; 应激性; 营养治疗

Management of nutritional support and stress hyperglycemia after orthotopic liver transplantation SHEN Zhong-yang, LIU Yi-he, YU Li-xin, WANG Yu, LIU Lei, MING Yu. Department of Transplantation, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

【Abstract】 Objective To study the influence of different nutritional regimes on the stress hyperglycemia and the outcome after orthotopic liver transplantation, for the purpose of optimizing nutritional regime for early post-operative period. **Methods** One hundred and seventy-two patients who received liver transplantation for chronic hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) induced hepatic function failure or end-stage cirrhosis were enrolled, and the post-operative complications and length of stay in intensive care unit (ICU) were retrospectively analyzed, in regard to high caloric (HC) or low caloric (LC) nutritional regime with their blood glucose controlled to a optimal level. **Results** After the liver transplantation, those patients who were supplied with LC ($83.7 - 104.6 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), energized stepwise with higher fat ratio (sugar : fat = 50% : 35%) with blood glucose being maintained $< 8 \text{ mmol/L}$, had less exogenous insulin requirement ($P < 0.01$), lower infection-related mortality rate ($P < 0.05$), and shortened weaning from mechanical ventilation time and length of stay in ICU (both $P < 0.05$), compared with those who were supplied with HC nutrition ($125.5 - 146.4 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) with routine sugar and fat ratio (55% : 35%), and blood glucose maintained at the same level. However, there was no significant differences in serum bilirubin contents, incidences of poor healing of incision and anastomosis as well as hypoglycemia, and extrinsic albumin requirement between two groups. **Conclusion** LC nutrition regime and controlling the blood glucose $< 8 \text{ mmol/L}$ during the early post-operative period may reduce the incidence of post-operative complications without influencing the prognosis.

【Key words】 liver transplantation; stress hyperglycemia; nutritional regime

终末期肝病患者绝大多数存在不同程度的营养不良,影响肝移植术后恢复,表现为机械通气时间延长、拔管延迟、吻合口和(或)伤口愈合不良、免疫功能低下、肠黏膜屏障破坏、增加感染发生的风险等,在肝移植术后早期开始适当的营养支持治疗是十分必要的。但是由于肝移植术后早期存在手术创伤、术

中和术后使用较大剂量肾上腺糖皮质激素和钙调神经蛋白类免疫抑制剂、移植肝功能尚未恢复和潜在感染等因素,通常含引发应激性高血糖。因此,合理营养并防治术后应激性高血糖是肝移植围手术期处理中的关键环节之一。本研究回顾性比较了肝移植术后早期不同营养治疗方法和血糖控制水平对肝移植围手术期预后的影响,旨在探讨肝移植术后早期的最佳营养治疗方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择①原位肝移植术后,年龄 > 18 岁,在重症监护室(ICU)住院时间 $> 14 \text{ d}$;②慢性重型乙型肝炎(乙肝)和(或)丙型肝炎(丙肝)合并或

基金项目:天津市科技发展计划项目(05ZHTGCG00300)

作者单位:300192 天津市第一中心医院移植外科,东方器官移植中心

作者简介:沈中阳(1962-),男(汉族),辽宁沈阳人,教授,硕士研究生导师,主任医师,现任中华医学会器官移植分会器官移植学会常委、肝移植专业组委员,中华医学会天津分会外科学会委员,天津医学会器官移植分会主任委员。

不合并终末期肝硬化(合并肝脏肿瘤和免疫性肝病病例除外);③无糖尿病史,术前空腹血糖 < 5.6 mmol/L;④因各种原因无法按常规方法使用免疫抑制剂病例除外;⑤再移植病例除外;⑥术前存在明确感染,或术后出现血管、胆道等外科并发症病例除外。天津市第一中心医院移植外科 2001 年 5 月—2005 年 12 月收治的肝移植受者且符合上述入选标准者共 172 例。

1.2 治疗方法:肝移植术中全部病例均给予甲基泼尼松龙 1 000 mg,术后采用糖皮质激素+普乐可复(FK506)或环孢素 A+骁悉的三联免疫抑制剂治疗。术后早期 FK506 血中药谷浓度维持在 8~12 μg/L,环孢素 A 血中药谷浓度维持 250~300 μg/L。术后按照不同的营养供给标准和不同血糖控制标准分为常规治疗组(68 例)和阶梯治疗组(104 例)。两组一般资料的比较见表 1。全部病例均在术后 12 h 开始给予静脉营养,并以质量分数为 20%的中链脂肪乳剂和葡萄糖混合液提供非蛋白热量,同时通过静脉输入人血白蛋白维持血浆白蛋白在 35~40 g/L。两组患者不同营养供给方法见表 2。

1.3 观察指标:①使用床旁血糖仪监测指血血糖。应激性高血糖判定标准为入 ICU 后停止外源性葡萄糖摄入 2 h 以上,血糖 > 6.9 mmol/L;或两次以上随机血糖监测 > 11.1 mmol/L。②观察肝移植术后 14 d 内平均血糖、血清总胆红素水平、每日胰岛素用量和白蛋白用量、低血糖发生率。③观察术后 30 d 内感染发生率、感染性多器官功能障碍综合征

(MODS)^[1]发生率、伤口和吻合口愈合不良发生率、感染相关病死率;机械通气时间;ICU 住院时间。

1.4 统计学方法:使用 SPSS 10.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

172 例患者术后应激性高血糖发生率为 100%。表 3 结果显示,阶梯治疗组术后 14 d 内平均血糖水平较常规治疗组明显降低($P < 0.01$),同时胰岛素用量减少($P < 0.01$),两组白蛋白用量和血清总胆红素水平相似。常规治疗组与阶梯治疗组比较,术后 30 d 内感染发生率和感染性 MODS 发生率差异均无显著性;但感染相关的病死率、机械通气时间和 ICU 住院时间阶梯治疗组均显著低于常规治疗组(P 均 < 0.05);两组低血糖发生率相似。

3 讨论

慢性重型肝炎肝硬化是一类慢性进展性疾病,最终将导致不可逆转的肝功能衰竭,肝脏移植是其治疗的惟一有效手段。由于肝脏是营养物质的中心代谢器官,任何原因引起的肝脏代谢功能下降均可干扰全身的营养状况,同时由于多数患者存在大量腹水、胃肠动力减弱、食欲减退或长期进行限制性饮食等原因,多存在不同程度的营养不良。据报道,有 30% 的慢性肝病同时存在蛋白质和能量不足,40% 为单纯蛋白质不足,10% 为单纯能量不足,仅 20% 处于正常营养状态^[2]。列入本研究的慢性肝病进展至终末期需要进行肝脏移植的患者,由于存在

表 1 研究对象一般资料比较

Table 1 Comparison of basic data with liver transplantation patient between two groups

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	乙肝/丙肝 (例)	术前空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	术前白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	手术时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	入 ICU 即刻血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
		男	女						
阶梯治疗组	104	87	17	51.09 ± 7.34	87/19	3.89 ± 4.56	23.44 ± 12.23	16.12 ± 10.20	18.88 ± 15.53
常规治疗组	68	59	9	47.21 ± 6.67	66/4	4.41 ± 5.23	25.31 ± 17.76	18.83 ± 9.77	17.35 ± 10.19

表 2 两组患者术后营养供给标准

Table 2 Nutritional supplying standard of the patients in two groups

组别	例数 (例)	非蛋白热量(kJ · kg ⁻¹ · d ⁻¹)		糖:脂肪 (%)	血糖控制上限 标准(mmol/L)	TPN 持续时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	EN 开始时间 ($\bar{x} \pm s$, d)
		术后 1~7 d	术后 > 7 d				
阶梯治疗组	104	83.7	104.6	50:35	8	3.77 ± 1.79	3.01 ± 1.92
常规治疗组	68	125.5	125.5~146.4	55:30	12	7.21 ± 2.11	6.63 ± 3.25

注:TPN 为全胃肠外营养,EN 为肠内营养

表 3 两组患者各观察指标比较

Table 3 Comparison of several indexes between two groups

组别	术后血糖水平 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	术后 30 d 内发生率(%)				术后每日胰岛素 用量($\bar{x} \pm s$)	术后白蛋白 总用量($\bar{x} \pm s$, g)	术后血清总胆红素 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	机械通气时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	ICU 住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	低血糖发生率 (%)
		感染	感染性 MODS	感染致死	伤口愈合不良						
阶梯治疗组	8.89 ± 4.22**	53.8(56)	16.4(17)	10.6(11)*	4.9(5)	56.64 ± 27.55**	672.43 ± 47.58	35.74 ± 27.76	10.41 ± 9.88*	21.33 ± 15.60*	4.81(5)
常规治疗组	12.43 ± 3.71	66.2(45)	19.1(13)	17.7(12)	4.4(3)	102.35 ± 33.23	759.65 ± 37.84	43.18 ± 25.36	19.97 ± 12.22	29.78 ± 18.29	4.41(3)

注:与常规治疗组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

大量腹水等第三间隙液体滞留,无法准确判断患者“干体重”,因此无法对该人群的能量缺乏状态进行准确评估,但 100% 的患者存在低蛋白血症。慢性肝病由于肝细胞膜上胰岛素受体数量减少和活性降低,对内、外源性胰岛素发生胰岛素抵抗^[3],加之与碳水化合物代谢有关的酶活性下降、其他升高血糖的激素不能灭活等原因,机体的能量代谢也存在明显异常,主要表现为不以葡萄糖作为主要能源,而 60%~80% 靠脂肪氧化提供能量。肝硬化患者空腹 24 h 的脂肪利用高出正常人 75%,而糖利用仅为正常人的 35%,反映了肝硬化患者分解代谢亢进。

危重患者出现应激性高血糖非常普遍,机体在受到创伤、感染等刺激下出现糖代谢改变,糖的摄入和生成超过清除利用是出现应激性高血糖的主要原因。肝移植术后早期移植肝功能尚未完全恢复、术中和术后使用大剂量糖皮质激素等干扰糖代谢的免疫抑制剂等,应激性高血糖发生率更高,本组 172 例肝移植患者术后应激性高血糖发生率为 100%。已证实高血糖状态可显著影响危重患者的预后^[4],对于肝移植术后应激性高血糖的管理,除使用胰岛素使血糖控制在较低而且稳定的水平外,同时应注意减少糖的摄入和尽可能减少和消除应激因素。基于近年来提出的“允许性低能量负荷”的概念,认为对于危重患者特别在其炎症反应期,相对减少补充的营养底物和热量有助于避免应激性高血糖和减少相关的并发症,改善患者预后;如果蛋白质供应量充分($>1.2\sim 1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),则低热量不会导致负氮平衡的损害^[5]。本研究结果显示,在肝移植术后早期提供 $83.7\sim 104.6\text{ kJ}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 热量和增加脂肪供能比例的阶梯治疗组患者较给予 $125.5\sim 146.4\text{ kJ}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 热量和常规供能比例的常规治疗组患者血糖更容易控制,外源性胰岛素需要量也明显减少,同时不增加维持相应血浆白蛋白水平所需要的外源性白蛋白用量,两组平均血清总胆红素水平也无明显差异。

在肝移植术后 ICU 管理中,对血糖的管理与对呼吸、循环、肝功能和肾功能支持同等重要。高血糖不仅可引起各种代谢和内环境紊乱,其对免疫功能的抑制作用应受到足够重视^[6]。有研究显示,糖尿病患者在高血糖状态下,淋巴细胞和吞噬细胞的吞噬杀伤功能下降;正常人的肺泡巨噬细胞暴露于高糖环境下,其呼吸爆发功能显著受损;而动物实验证实胰岛素治疗可以逆转吞噬细胞的这种功能缺陷。胰岛素在促进糖利用的同时,还可通过刺激胰岛素样

生长因子-1 受体(IGF-1R)发挥促进蛋白合成、抑制蛋白分解和芳香族氨基酸释放、促进细胞增殖、减少细胞凋亡的作用。应激性高血糖和糖尿病引发高血糖的机制虽不相同,但高血糖的危害却相似。van den Berghe 等^[7]对 1 548 例外科 ICU 患者的随机研究结果显示,与对照组(血糖 $10.0\sim 11.1\text{ mmol/L}$)比较,严格控制血糖组($4.4\sim 6.1\text{ mmol/L}$)的感染发生率、感染性 MODS 发生率和病死率均显著降低。本研究结果显示,阶梯治疗组(血糖 $<8\text{ mmol/L}$)较常规治疗组(血糖 $<12\text{ mmol/L}$)感染相关的病死率明显降低,但感染和感染性 MODS 的发生率无明显差异,这可能与本研究中血糖仍未达到“严格控制”的标准和入选病例术前状态差,也可能与患者术前即存在潜在感染及术后应用免疫抑制剂等有关,因此不能完全等同于普通外科病例。除适当降低热量供应外,阶梯治疗组患者接受肠内营养和脱离经静脉营养的时间均早于常规治疗组,对于控制血糖和保护肠黏膜屏障功能、减少肠道菌群移位也起到有益作用。可以认为,实施严格的血糖控制标准并不增加低血糖的发生率。

糖尿病是影响肝移植受者预后的重要因素之一,为此,国际糖尿病联盟制定发布了移植后新发糖尿病的治疗和管理指南^[8],目的是减少糖尿病的发生,减轻对患者的远期不良影响。肝移植术后早期患者应激性高血糖非常普遍,而医源性因素导致糖摄入增加而加重应激性高血糖是常被忽视的因素。肝移植术后早期适当减少热量和糖供给,尽早给予肠内营养,使用胰岛素控制血糖,虽然未能达到“严格控制血糖”的标准^[8],但是也已显示出对围手术期预后的有益作用。探讨关于 ICU 中发生低血糖的风险,应该是涉及 ICU 医疗护理质量控制的综合问题,而与血糖控制标准无关。肝移植术后早期实施严格血糖控制的相关问题尚待进一步探究。

参考文献:

- 1 王今达,王宝恩.多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J].中国危重病急救医学,1995,7:346-347.
- 2 唐振铎.慢性肝病者蛋白能量营养不良及其处理[J].中华消化杂志,1998,18:303-304.
- 3 刘晓青,钟南山,刘思蓓,等.重症 SARS 患者的临床营养支持及血糖水平胰岛素用量与结局的关系[J].中国临床营养杂志,2003,11:80-84.
- 4 姚咏明,孟海东.脓毒症高血糖与胰岛素强化治疗策略[J].中国危重病急救医学,2006,18:68-70.
- 5 Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni L P, et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes; effect of liver transplantation [J]. Hepatology, 2000, 31: 694-703.

- 6 McCowen K C, Friel C, Sternberg J, et al. Hypocaloric total parenteral nutrition, effectiveness in prevention of hyperglycemia and infectious complications, a randomized, clinical trial [J]. Crit Care Med, 2000, 28: 3606 - 3611.
- 7 van den Berghe G, Wouters P, Weeters F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2001, 345:

1359 - 1367.

- 8 Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation [J]. Clin Transplant, 2005, 19: 291 - 298.

(收稿日期: 2006-08-27)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

连续性肾脏替代治疗顽固性心力衰竭伴肾功能衰竭 11 例

江建强 马国英

【关键词】 心力衰竭; 连续性肾脏替代治疗; 肾功能衰竭

对 11 例心力衰竭(心衰)伴肾功能衰竭(肾衰)患者进行连续性静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)治疗取得了满意疗效, 报告如下。

1 病例与方法

1.1 病例: 11 例住院患者中男 6 例, 女 5 例; 平均年龄 65 岁; 原发病: 糖尿病肾病 4 例, 高血压心脏病 3 例, 产后 1 例, 中毒 1 例, 缺血性心脏病 2 例; 伴胸腔积液 3 例, 3 例有心绞痛病史。11 例均有不同程度的血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)升高, 7 例有稀释性低钠、低氯血症, 2 例有低蛋白血症。

1.2 方法: 患者均应用洋地黄类强心药、血管扩张剂和大剂量利尿剂等治疗后, 心功能未能改善甚至恶化, 然后采用 CVVHDF 治疗。选择带透析液输注的血液透析滤过(PHF), NT814 或 NT816 血滤器, 用双腔股静脉导管留置建立血管通路, 血流量 150~250 ml/min, 无出血倾向者实行全身肝素化, 有出血倾向者采用无肝素抗凝法或小剂量低分子肝素进行抗凝, 前稀释法输入置换液, 流量 2~4 L/h, 连续治疗 4~12 h。治疗过程中监测患者生命体征及经皮动脉血氧饱和度(SpO₂), 治疗前后取血测定 BUN、SCr、K⁺、Na⁺、Cl⁻。

2 结果

2.1 临床疗效: 全部患者经 CVVHDF 治疗后, 心衰、肺水肿症状均于 24 h 内获得不同程度缓解, 呼吸平稳, 可平卧, 心率降至 70~80 次/min, 血压保持正

常, 两肺湿啰音明显减少, 全身水肿消退。11 例患者平均治疗时间(22.73±7.74)h, 置换液流速 2~4 L/h, 置换液总量(31.09±7.72)L, 超滤率 0.5~1.0 L/h, 超滤量(10.12±2.04)L。

2.2 检测结果(表 1): 治疗前后生命体征、血 BUN、SCr 和电解质变化均有所好转。11 例患者中有 2 例因经济困难放弃治疗而死亡; 其余 9 例病情平稳, 2 例急性肾功能衰竭(ARF)患者痊愈出院, 7 例改为血液透析治疗。

表 1 CVVHDF 治疗前后生命体征、肾功能、电解质变化情况($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前		治疗后	
K ⁺ (mmol/L)	4.95±0.97	4.29±0.35		
Na ⁺ (mmol/L)	132.80±4.69	138.00±2.13		
Cl ⁻ (mmol/L)	95.80±4.24	99.27±1.19		
SpO ₂	0.85±0.05	0.94±0.03		
心率(次/min)	113.60±12.00	85.18±7.35		
平均动脉压(mm Hg)	144.90±18.40	137.80±12.22		
呼吸频率(次/min)	33.18±4.45	20.27±2.83		
BUN(mmol/L)	31.45±9.15	17.95±8.74		
SCr(μmol/L)	839.80±178.39	587.70±241.70		
Alb(g/L)	35.64±3.39	36.27±1.86		

注: Alb 为白蛋白; 1 mm Hg=0.133 kPa

3 讨论

心衰时由于血流动力学和神经内分泌变化, 引起肾脏排出钠和水的功能障碍, 导致水肿和肾功能减退, 表现为尿量减少、尿常规异常和肾前性氮质血症, 严重难治性充血性心衰可导致肾血流量减少, 肾血流分布异常, 肾间质水肿, 肾小球滤过率下降, 引起急性肾小管坏死, 表现为尿毒症^[1]。

CVVHDF 是通过血液过滤器模仿肾小球滤过功能, 将血液中的水、电解质及部分代谢废物消除, 输入置换液, 相当于肾小管重吸收功能, 从而快速纠正体

内水、电解质紊乱及酸碱失衡和稀释性低蛋白血症, 部分消除细胞因子或炎症介质, 部分替代肝、肾功能, 迅速改善临床症状, 缓解病情, 阻断心衰的恶性循环。CVVHDF 清除的水分主要是组织间液, 避免了有效循环血流量的下降, 从而降低心脏前负荷, 降低心室和肺循环的血灌注压, 缩小心室内径, 使 Starling 曲线左移, 从而增加心脏射血分数和心排量^[2], 并且消除的液体量直观, 容易控制, 也可以根据临床症状及需要随时调整; 同时还可通过补充置换液纠正其他的生化异常及电解质紊乱^[3]; 使营养支持更方便、有效; 同时等渗、缓慢地超滤水分, 也维持了心血管的稳定^[4]。

本组 11 例患者经 CVVHDF 治疗后, 肾功能、电解质及生命体征均有不同程度的改善, 表明 CVVHDF 能够有效纠正水、电解质紊乱和酸碱失衡, 控制氮质血症, 确保心、肾功能不全患者出入液体平衡。由于连续、缓慢等渗清除水和溶质, 更符合生理状况, 可维持血流动力学稳定, 对患者的循环功能影响较少, 治疗心衰患者具有一定的安全性。

参考文献:

- 1 王海燕. 肾脏病学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1034 - 1038.
- 2 王质刚. 血液净化学[M]. 第 2 版. 北京: 北京科学技术出版社, 2003: 335.
- 3 季大玺, 谢红浪, 黎磊石. 连续性血液净化与非肾脏疾病[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 5 - 9.
- 4 王俊霞, 刘春乔, 吕程, 等. 血液灌流联合 CVVH 治疗多器官功能障碍综合征 9 例临床分析[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 52.

(收稿日期: 2006-01-13)

(本文编辑: 李银平)

作者单位: 556000 贵州省黔东南州人民医院内科

作者简介: 江建强(1963-), 男(汉族), 贵州人, 副主任医师。