

危重病应激性代谢反应的研究进展

张清荣 薄禄龙 邓小明

200040 上海,复旦大学附属华山医院麻醉科(张清荣);200433 上海,第二军医大学第一附属医院麻醉科(薄禄龙、邓小明)

通讯作者:薄禄龙,Email:nbastars@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.020

【摘要】 机体应激性代谢反应在危重病发生发展中具有重要作用。神经-内分泌反应、炎症及免疫系统参与了应激性代谢,而胰岛素抵抗是危重病时应激性代谢反应的主要特征之一。临床上应激性代谢反应的特点主要包括能量消耗、葡萄糖、乳酸、脂质、蛋白质等能量底物失调,以及无脂体质量减轻、脂肪组织相对过多、体细胞质量减轻、细胞外液量增加等机体改变。补充外源性激素以增强蛋白质摄取及早期下床活动有助于改善危重病患者应激性代谢反应。通过对危重病应激性代谢反应的病理生理机制、临床特点及治疗进展的系统综述,以期为临床及基础研究提供参考。

【关键词】 危重病; 代谢反应; 应激

基金项目: 国家自然科学基金(81471845, 81201492); 上海青年医师培养资助计划(20141093)

Advances in metabolic response to stress during critical illness Zhang Qingrong, Bo Lulong, Deng Xiaoming
Department of Anesthesiology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China (Zhang QR);
Department of Anesthesiology and Intensive Care, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai
200433, China (Bo LL, Deng XM)

Corresponding author: Bo Lulong, Email: nbastars@126.com

【Abstract】 The metabolic response to stress plays a key role in the adaptive response during critical illness. Multiple mechanisms including the stimulation of the sympathetic nervous system, inflammation, and immune responses were involved. Insulin resistance is one of the main features in metabolic response to stress. Metabolic response to stress was manifested by disorders of energy consumption, such as glucose, lactic acid, lipids, and proteins. The decrease in fat-free body mass and cell mass, relative excess of adipose tissues, and increased extracellular fluid volumes were also involved. Therapeutic interventions, including hormone supplementation, enhanced protein intake, and early mobilization, are considered for prevention and therapy of metabolic response to stress. The review aims to summarize the pathophysiological mechanisms, clinical consequences, and therapeutic implications of metabolic response to stress in critical illness.

【Key words】 Critical illness; Metabolic response; Stress

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81471845, 81201492); Shanghai Youth Physician Training Project (20141093)

危重病时应激性代谢反应既有助于患者尽快恢复内环境稳态,也可能加剧机体后续损伤。为进一步阐明应激性代谢反应在危重病中的作用,现对当前应激性代谢反应的病理生理机制及其在危重病中的作用以及对临床治疗的影响进行综述。

1 应激性代谢反应的病理生理机制

1.1 神经-内分泌反应: 应激性代谢反应涉及神经-内分泌、炎症及免疫系统。神经-内分泌反应由下丘脑附近的室旁核及蓝斑触发,随后激活交感神经系统、下丘脑-垂体轴,触发后续炎症、免疫及行为改变。多种应激原均可被感知并放大,如创伤引起外周组织损伤可刺激传入神经;低氧或高碳酸血症可兴奋化学感受器;低血容量可兴奋压力感受器;炎性介质则可促使脑小胶质细胞活化。下丘脑-垂

体轴的激活可促使垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素、生长激素、卵泡刺激素和黄体生成素^[1-2]。

脂肪组织和胃肠道来源的激素也被认为参与应激性代谢反应。瘦素、抵抗素、脂联素等脂肪因子被认为与脓毒症相关的代谢改变关系密切。Marques 和 Langouche^[3]认为,危重病时外周循环脑肠肽水平降低,而YY肽和胆囊收缩素水平则升高。这些胃肠道来源激素的变化是危重病时代谢性应激反应的基本特征^[4]。

肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL-1和IL-2)除引起发热、嗜睡等脓毒症典型临床症状外,还可导致患者体质量减轻、蛋白质及脂肪分解增强^[5]。急性炎症、缺血/再灌注(I/R)、缺氧、氧中毒等通过活性氧簇(ROS)生成增多或消耗抗氧化成分储备,进一步恶化氧化应激反应,并增强炎症

反应,形成恶性循环^[6]。氧化应激可继发于休克、心搏骤停或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等,且与病情严重程度存在一定关系^[7]。

1.2 胰岛素抵抗:失控的分解代谢及持续进展的合成代谢信号抵抗是危重病时应激性代谢反应的主要特征之一。机体在应激环境下无法利用其他能量底物时,胰岛素抵抗成为一种适应性反应机制,从而无法抑制肝脏生成葡萄糖^[8]。胰岛素抵抗与危重病疾病严重程度相关。尽管胰岛素介导的葡萄糖摄取减少,但危重病患者早期葡萄糖摄取量增加,这主要由细胞因子介导葡萄糖转运体-1(GLUT-1)上调所致^[9]。近年来肥胖患者的增加,机体代谢类型和营养支持方法的多样化,使危重病时代谢反应复杂化,并可能触发或改变应激性代谢反应^[9]。

2 应激性代谢反应的临床特点

2.1 能量消耗:创伤后早期机体能量消耗通常较创伤发生前少,直至创伤后期才显著增加并高于创伤前;而在危重疾病慢性反应期,能量消耗无明显变化,因此,危重病患者的实际能量消耗难以预测^[10-11]。此外,能量消耗不仅受发热、低体温、心率改变、寒颤及兴奋等生理功能紊乱的影响,而且受临床干预及治疗方法的影响,如镇静药、非选择性 β -受体阻滞剂、降温治疗等^[12]。因此,间接测热法对能量消耗的计算不能被化学反应式算法取代。然而,精确计算能量消耗并指导临床热量供给的合理性仍有待进一步研究^[13]。

2.2 能量底物的使用:机体应激的一般特征是无法准确调控能量底物的使用。危重病时机体常将内源性底物作为能量底物,对各类营养素的代谢也发生改变,危重病早期机体更依赖于碳水化合物的氧化而产生能量。危重患者随着葡萄糖利用的减少,脂肪利用逐渐增加,肌肉及内脏器官的蛋白质消耗增多^[14]。

2.2.1 葡萄糖:危重病时机体优先将葡萄糖作为能量底物。碳水化合物代谢包括肝糖原储备快速降解,肝脏、肾脏及肠道乳酸、甘油、丙氨酸分解产生内源性葡萄糖。随着葡萄糖逆向生成增加,血糖水平升高,从而导致应激性高血糖。消化吸收过程中碳水化合物可发生改变,机体摄取长链多聚糖后即被淀粉酶分解为寡聚糖(3~10肽),后者又可被肠道刷状缘酶进一步分解^[15]。应激性高血糖的机制复杂,涉及多种调节激素,促进肝脏葡萄糖生成过多(来自糖异生和肝糖原分解)及胰岛素抵抗。糖异生产生的葡萄糖在应激性高血糖中发挥重要作用。研究证实,危重病患者入院时血糖水平与预后存在“U型”关系,即过低或过高的血糖水平均提示患者预后差,当血糖水平在5.5~6.1 mmol/L时患者病死率最低^[16]。

2.2.2 乳酸:乳酸代谢改变是应激性代谢反应的特征之一。机体多数器官可以同时分泌和摄取乳酸,乳酸的净含量取决于其分泌与被摄取的差值,并因器官的能量状态不同而发生改变。当处于稳定状态时,脑、肌肉及消化道均可以生成乳酸,其中70%由肝脏清除^[17-18]。尽管乳酸并非必需的能量底物,但在紧急情况下是器官和组织代谢的一种重要底

物。在静息条件下,心脏消耗能量中的60%~90%来自脂肪酸 β 氧化^[19]。当发生心肌缺血时,心肌耗氧增加而氧供减少,其代谢方式转变为优先利用碳水化合物氧化产生三磷酸腺苷(ATP)。Levy等^[20]研究发现,感染性休克或失血性休克时乳酸可作为心肌的能量底物。

2.2.3 脂质:脂质转化为ATP需要大量氧分子及充足的功能性线粒体,故其在危重病早期较少作为能量底物。因此,营养液中不恰当地增加脂质比例并不能提高脂质氧化率。此外,危重病时脂肪组织的内源性三酰甘油(TG)、乳糜微粒释放的外源性TG或其他脂蛋白迅速被水解生成游离脂肪酸和甘油而分泌入血^[21-22]。脂质分解的增加不能被碳水化合物及外源性脂质输入所抑制。随后,外周组织游离脂肪酸氧化增加,在肝脏转化为酮体或重新酯化生成TG而分泌入血,合成极低密度脂蛋白。

2.2.4 蛋白质:危重病时机体受多种激素和炎性介质的影响,蛋白质分解速度增加,甚至超过其合成速度。多数细胞内蛋白质可通过泛素-蛋白酶体途径降解。蛋白质裂解后转运入蛋白酶体并进一步裂解成肽。应激性代谢反应的特征是泛素-蛋白酶体途径过度激活,大量蛋白质降解并出现肌肉萎缩^[23-24]。蛋白质降解生成的氨基酸或被生糖器官重新利用(主要为丙氨酸或谷氨酰胺),或被氧化生成尿素、铵等代谢废物^[25-26]。长期入住重症加强治疗病房(ICU)的危重病患者,其肌肉组织被大量消耗,导致肌肉萎缩,出现虚弱无力等症状,并可持续至出院后数周或数月。Herridge等^[27]发现,ARDS患者在转出ICU后可发生肌肉萎缩及虚弱无力达5年,且接受长时间机械通气的患者最易发生肌肉形态改变和功能丧失,导致虚弱无力,容易疲劳。

2.3 机体改变:代谢性应激反应通过多种机制引起危重病患者发生系统性改变,包括无脂体质量减轻,脂肪组织相对过多,体细胞质量减轻,细胞外液量增加。研究发现,危重病患者脂肪组织形态及功能发生改变,表现为脂肪总量恒定而小脂肪细胞数量增加,巨噬细胞吞噬脂肪细胞数量增加等^[28]。此外,患者病愈后长期心理及行为发生改变,引起厌食等,严重影响生活质量^[29]。

3 临床治疗进展

危重病患者持续禁食或营养不足可显著增加并发症发生率及病死率^[30]。是否应改变危重病患者的营养物质配方或比例,如侧链氨基酸、L-精氨酸、谷氨酰胺或抗氧化剂,目前尚存在争议。需注意的是,任何单一营养素的改变均可导致整体饮食失衡^[31-32]。

除适当营养外,建议用于应激性代谢反应的治疗措施还包括激素冲击治疗(包括胰岛素)、尽量减少加剧代谢紊乱的治疗措施。研究表明,危重病患者补充生长激素或甲状腺激素可增加其蛋白质合成,减少蛋白质降解,却可能因潜在副作用增加病死率^[33]。强化胰岛素治疗有助于控制患者血糖,对改善患者预后有一定价值,但应加强监测以避免低血糖的发生。早期活动和避免长时间镇静也是减少蛋白质分解代谢的有效措施。其他干预措施包括:提高周围环境温度,

给予 β -受体阻滞剂减轻交感神经过度兴奋、减轻炎症反应、促进蛋白质分解,提高烧伤及脓毒症患者的肌肉与器官功能等^[34]。

机体氧化应激反应程度与患者预后相关。因此,危重病患者最具潜在疗效的方法是胃肠内或胃肠外途径给予抗氧化剂。遗憾的是,现有研究结果仍无明确答案。2013年,Heyland等^[35]纳入了加拿大、美国和欧洲地区共40个ICU 1223例危重病患者,进行了谷氨酰胺和抗氧化剂对危重病患者预后的评估研究(REDOS),并在*N Eng J Med*发表了研究结果。该研究发现,联合使用谷氨酰胺及抗氧化剂并不能降低危重病患者的病死率。该研究的失败可能与危重病时机体代谢反应调节的复杂性有关,危重病患者应激时产生的代谢反应也可因疾病类型不同而存在差异。因此,个体化的干预措施将有助于评估患者的代谢反应。

4 结论

危重病时应激性代谢反应涉及多重病理生理机制,可引起多器官与组织功能改变。持续恰当的密切监护,连续监测患者的代谢变化有助于改善其预后。此外,加深对危重病时应激性代谢反应的研究,有助于进一步揭示其机制,并为临床治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (16): 1477-1488. DOI: 10.1056/NEJMoa1214969.
- [2] 罗吉利, 谢剑锋, 杨毅. 感染性休克的氧代谢监测 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (1): 72-75. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.017.
- [3] Luo JL, Xie JF, Yang Y. Oxygen metabolism monitoring in septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (1): 72-75. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.017.
- [4] Marques MB, Langouche L. Endocrine, metabolic, and morphologic alterations of adipose tissue during critical illness [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (1): 317-325. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318265f21c.
- [5] 王新兴, 钱令嘉. 应激与代谢调节 [J]. *生理科学进展*, 2013, 44 (5): 333-338. Wang XX, Qian LJ. Stress and Metabolic Regulation [J]. *Prog Physiol Sci*, 2013, 44 (5): 333-338.
- [6] Lossner MR, Damoiseil C, Payen D. Bench-to-bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (4): 231. DOI: 10.1186/cc9100.
- [7] Preiser JC. Oxidative stress [J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36 (2): 147-154. DOI: 10.1177/0148607111434963.
- [8] Huet O, Dupic L, Batteux F, et al. Postresuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (7): 1712-1720. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182186d42.
- [9] Lena D, Kalfon P, Preiser JC, et al. Glycemic control in the intensive care unit and during the postoperative period [J]. *Anesthesiology*, 2011, 114 (2): 438-444. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182078843.
- [10] Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (6): e93-94. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318283d124.
- [11] Fraipont V, Preiser JC. Energy estimation and measurement in critically ill patients [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2013, 37 (6): 705-713. DOI: 10.1177/0148607113505868.
- [12] 廖新成, 郭光华. 急性呼吸功能不全患者营养代谢的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (3): 190-192. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.03.023.
- [13] Liao XC, Guo GH. Research progress of acute respiratory dysfunction in patients with nutritional metabolism [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2013, 20 (3): 190-192. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.03.023.
- [14] Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9864): 385-393. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61351-8.
- [15] Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (6): 506-517. DOI: 10.1056/NEJMoa1102662.
- [16] Tappy L, Schwarz JM, Schneiter P, et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 1998, 26 (5): 860-867. DOI: 10.1097/00003246-199805000-00018.
- [17] Burgstad CM, Besanko LK, Deane AM, et al. Sucrose malabsorption and impaired mucosal integrity in enterally fed critically ill patients: a prospective cohort observational study [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (5): 1221-1228. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827ca2fa.
- [18] Krinsley JS, Egi M, Kiss A, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (2): R37. DOI: 10.1186/cc12547.
- [19] Ichi C, Armando G, Orban JC, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35 (3): 471-479. DOI: 10.1007/s00134-008-1283-5.
- [20] 王涛, 夏永富, 郝东, 等. 乳酸在脓毒性休克早期诊断及目标导向治疗中的意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (1): 51-55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.011.
- [21] Wang T, Xia YF, Hao D, et al. The significance of lactic acid in early diagnosis and goal-directed therapy of septic shock patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (1): 51-55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.011.
- [22] 马国营, 李敬, 王维展. 乳酸清除率在脓毒性休克中的临床价值研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (5): 554-556. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.030.
- [23] Ma GY, Li J, Wang WZ, et al. Progress in research on clinical value of lactate clearance rate in septic shock [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (5): 554-556. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.030.
- [24] Levy B, Gibot S, Franck P, et al. Relation between muscle $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9462): 871-875. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71045-X.
- [25] Donatelli F, Corbella D, Di NM, et al. Preoperative insulin resistance and the impact of feeding on postoperative protein balance: a stable isotope study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (11): E1789-1797. DOI: 10.1210/jc.2011-0549.
- [26] 朱承睿, 丁仁斌, 孙旖旎, 等. 肠脂肪酸结合蛋白与严重脓毒症患者肠道损伤的相关性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (6): 420-424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.011.
- [27] Zhu CR, Ding RY, Sun YN, et al. Correlation of intestinal fatty acid binding protein and intestinal injury in severe sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (6): 420-424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.011.
- [28] Czupran A, Headdon W, Deane AM, et al. International observational study of nutritional support in mechanically ventilated patients following burn injury [J]. *Burns*, 2015, 41 (3): 510-518. DOI: 10.1016/j.burns.2014.09.013.
- [29] 曹婧然, 骆彬, 王海燕, 等. 谷氨酰胺对脓毒症小鼠氧化应激损

- 伤的保护作用研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (4): 374-377. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.010.
- Cao JR, Luo B, Wang HY, et al. A study on protective effect of glutamine on oxidative stress injury in mice with sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (4): 374-377. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.010.
- [25] 陈钰. 创伤和感染应激对蛋白质代谢率的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17 (3): 172-174, 178. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2010.03.015.
- Chen Y. Effects of trauma and infection stresses on protein metabolism [J]. Parenter Enteral Nutr, 2010, 17 (3): 172-174, 178. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2010.03.015.
- [26] 肖飞, 郭振辉, 严启滔. 瓜氨酸在脓毒症中的代谢变化及应用[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (6): 534-537. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.024.
- Xiao F, Guo ZH, Yan QT. The metabolic change in citrulline and its use in sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 534-537. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.024.
- [27] Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2011, 364 (14): 1293-1304. DOI: 10.1056/NEJMoa1011802.
- [28] Langouche L, Perre SV, Thiessen S, et al. Alterations in adipose tissue during critical illness: An adaptive and protective response? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182 (4): 507-516. DOI: 10.1164/rccm.200909-1395OC.
- [29] Hill NE, Murphy KG, Singer M. Ghrelin, appetite and critical illness [J]. Curr Opin Crit Care, 2012, 18 (2): 199-205. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283514b01.
- [30] Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults [J]. N Engl J Med, 1999, 341 (11): 785-792. DOI: 10.1056/NEJM199909093411102.
- [31] 宋轶, 王亮, 邱一真, 等. 不同肠内营养制剂对危重患者血糖稳定性及炎性介质的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (3): 272-275. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.011.
- Song Y, Wang L, Qiu YZ, et al. Effects of different enteral nutritional support agents on blood glucose stability and inflammatory mediator in critical patients [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (3): 272-275. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.011.
- [32] 吴国豪. 如何优化外科危重病人营养治疗的作用[J]. 外科理论与实践, 2014, 19 (1): 6-8. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9610.2014.01.002.
- Wu GH. How to optimize the role of nutrition therapy in critically ill surgical patients [J]. J Surg Concepts Pract, 2014, 19 (1): 6-8. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9610.2014.01.002.
- [33] 马晓春, 孙旖旎. 危重症患者输注白蛋白的利与弊[J]. 中华内科杂志, 2012, 51 (11): 845-847. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.11.003.
- Ma XC, Sun YN. The pros and cons of albumin infusion in critically ill patients [J]. Chin J Intern Med, 2012, 51 (11): 845-847. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.11.003.
- [34] Ichai C, Preiser JC. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients [J]. Crit Care, 2010, 14 (5): R166. DOI: 10.1186/cc9258.
- [35] Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (16): 1489-1497. DOI: 10.1056/NEJMoa1212722.

(收稿日期: 2015-10-22)

(本文编辑: 孙茜, 李银平)