

# 肠道循环对早期肠内营养的挑战

李海玲 任红贤 娄云鹏

(解放军济南军区第四〇一医院, 山东 青岛 266071)

危重患者早期肠内营养(EN)已被诸多临床研究证实,有关营养支持的临床指南<sup>[1-3]</sup>均推荐危重患者入重症加强治疗病房(ICU)24~48 h 实施早期 EN,但对血流动力学不稳定、肠道循环障碍的患者开始实施 EN 的时间及方式仍存在争议。因为肠道循环不良可能带来肠道缺血及肠黏膜损伤,使病情恶化,这就为该类患者的早期 EN 带来了挑战。如何应对挑战,思辨施治,才能使这部分患者从早期 EN 中真正获益。

## 1 肠道结构及循环特点

肠壁结构自内向外依次为黏膜层、黏膜下层、环肌层、纵肌层、浆膜层。胃肠系统循环由腹主动脉的 3 个分支供应,腹腔干主要供应胃、脾和肝脏;肠系膜上动脉供应全部小肠、胰腺和结肠上段;肠系膜下动脉主要供应远段结肠。在空腹状态下,供应肠道的血流占心排血量(CO)的 20%~25%。当食糜经过肠黏膜时,相应节段动脉血流增加;当食糜经过后,该节段血流恢复正常。静息状态下禁食的动物,肠道血流的 70%~80% 分布在黏膜层,肌层和浆膜层共占 15%~25%,黏膜下层少于 5%;其中黏膜层的血流 60% 供应肠绒毛的上皮细胞,40% 供应隐窝和杯状细胞<sup>[4]</sup>。可见肠壁各层的血流分布与肠壁组织分层的功能一致。

静息空腹状态下黏膜层血管只有 20%~30% 是有血流供应的,随着进食,肠道血流会增加到基础血流的 2 倍以上,并持续 2~3 h。肠系膜上动脉血流餐后达峰时间为 5~60 min,增加的血流主要是供应黏膜血管(本来已存在但空腹时关闭的血管)。餐后血流的增加与食糜成分有关,与碳水化合物相比,脂肪餐后肠系膜上动脉血流上升缓慢而持久<sup>[5]</sup>。肠黏膜是营养物质吸收的部位,黏膜下层包括腺细胞(分泌浆液和黏液)和未成熟的肠细胞,肌层主要是促进食糜的推进和混匀。一般情况下,血流在 3 层的分布受代谢因素如低氧分压( $PO_2$ )、pH 值、渗透压和高二氧化碳分压( $PCO_2$ )或腺苷酸的影响<sup>[4]</sup>。

食物的消化包括进食前、吞咽、消化和吸收 4 个阶段。进食前和吞咽受交感神经系统调节,包括 CO 增加,血压升高,心率增快,内脏和肾脏血管阻力增加,颈动脉阻力降低,骨骼肌和皮肤血管也发生相应的变化。消化和吸收阶段血流增加与食糜经过的位置有关,依次为胃、十二指肠、空肠和回肠。肠道血流的增加伴随着皮肤和骨骼肌血流的减少及 CO 增加,因此也会导致肾血流的增加,尤其是进食蛋白质丰富的食物时。调节肠道微循环的物质包括肠道神经系统、胃肠激素及肠肽、循环中旁分泌和自分泌物质及局部代谢性血管活性物质 4 大部分。

## 2 病理状态下肠道循环对 EN 的影响

**2.1 内脏低灌注状态下肠道微循环的改变及对 EN 的影响:**脓毒性休克患者灌注压下降,毛细血管血流减慢,血管床大量开放,动-静脉短路分流增加,凝血功能破坏,红细胞变形能力下降,微血管渗透性增加,组织水肿,内皮细胞损伤释放大量活性物质,血流重新分布,肠道、骨骼肌等血流量减少<sup>[6]</sup>。失血性休克时,体内会产生大量缩血管物质,内皮细胞在肠道低灌注中扮演重要角色,尽管中心静脉压(CVP)、平均动脉压(MAP)、心排血量指数(CI)恢复正常,肝脏、小肠、肾脏、脾脏及骨骼肌微循环仍存在显著损害<sup>[4]</sup>。Berger 等<sup>[7]</sup>将心脏手术后 16 例血流动力学稳定、23 例血流动力学不稳定的患者与 6 例健康对照者比较,观察肠吸收功能、评价早期 EN 患者的耐受性,结果显示,麻醉及体外循环并没有影响心脏手术后患者的肠道吸收功能,即使是血流动力学异常的患者,虽然药物峰浓度下降,但受试者工作特征曲线下面积(AUC)仍接近正常;术后第 1 天经胃服药患者的 AUC 下降,可能与麻醉带来的幽门活动抑制及肠运动减慢相关。无论是脓毒性休克还是失血性休克,内脏低灌注导致肠道循环障碍,此时接受不恰当的 EN 可能带来不利影响;心脏手术后血流动力学异常患者未发现肠道吸收障碍,分析可能与研究入组的样本量小、疾病种类的单一性有关。尽管肠道吸收功能并未受到影响,但研究结果仍表明,早期允许性低热量策略患者耐受性更佳<sup>[7]</sup>。

**2.2 肠缺血/再灌注(I/R)损伤对 EN 的影响:**He 等<sup>[8]</sup>将雄性 SD 大鼠随机分为对照组、假手术组、I/R 组,观察肠黏膜组织病理学改变,box1 免疫组化染色结果显示 I/R 组空回肠黏膜肿胀、萎缩、断裂,部分小肠片段颜色黑变。Fukatsu 等<sup>[9]</sup>对两种 I/R 损伤小鼠(肠系膜上动脉阻断 45 min 后 12 h、24 h 进食及阻断 10 min 后 12 h 进食)分别给予正常进食、全静脉肠外营养(TPN)、肠内注入肠外营养液及复合肠内营养 4 种不同进食方法,观察其对动物 120 h 存活率的影响,结果显示,严重 I/R 后早期 EN 并不能改善 120 h 存活率,且 TPN 组小鼠肺、小肠的血管通透性增加,可能加重了组织器官损伤。动物实验表明,肠 I/R 损伤后可引起肠黏膜损伤及坏死等组织学改变,严重 I/R 损伤后早期 EN 不能改善短期存活率<sup>[9]</sup>。

**2.3 血管活性药物对重症患者 EN 的影响:**ICU 中常用的血管活性药物多巴酚丁胺、多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、去氧肾上腺素及加压素对重症患者内脏血流、胃肠黏膜血流、胃肠黏膜 pH 值等均有影响<sup>[10]</sup>。因此,影响了肠黏膜的供血、供氧,则无法满足 EN 状态下的氧耗量增加,从而出现低灌注状态,引发肠缺血,甚至小肠坏死,增加病死率。有报道显示,与营养相关的非闭合性小肠坏死,其症状包括腹痛、腹胀、胃残余量增加及肠梗阻等表现,可伴有低血压或低血容量休克<sup>[11-12]</sup>。ICU 非闭合性肠坏死的发生率为 0.3%~8.5%<sup>[13-14]</sup>,由于症状不典型,与早期 EN 消化道耐受不良表现相似,因此容易误诊,应予以高度重视。

### 3 早期 EN 的意义

近年来危重患者早期 EN 越来越受到临床的重视,“胃肠道功能存在或部分存在但不能经口正常摄食的重症患者,应优先给予 EN”的理念已深入人心。早期 EN 的意义包括<sup>[15]</sup>:①降低肠道/肺部炎症反应,维持黏膜相关淋巴组织,增加上皮组织分泌型免疫球蛋白 A(IgA)的产生;②提高肌肉功能和活动,恢复基线功能;提高微量元素、基本营养物质及抗氧化剂水平,维持瘦体组织;③降低肌肉的组织糖基化,提高线粒体功能,增加蛋白质合成,满足代谢需要;④维持肠道完整性,降低内脏组织渗透性,维持肠道正常菌群,增加口服的耐受性,促进胰岛素敏感性,降低高糖血症;⑤减少氧化应激、下调全身炎症反应综合征(SIRS),使抗炎因子辅助性 T 淋巴细胞(Th)2 水平>促炎因子 Th1 水平,调节黏附分子,减少吞噬细胞和中性粒细胞移出;

⑥增加小肠能量的吸收,影响肠道内的抗炎受体,增加肠道收缩力和运动,降低致病菌的毒性。尽管早期 EN 有诸多益处,但是否能从中获益则取决于患者的基础状态。从危重患者营养风险(NUTRIC)积分与充足营养治疗对病死率的影响研究中看,高营养风险(NUTRIC 7~10 分)的患者,充足的营养可显著减少 28 d 病死率,而低营养风险(NUTRIC 0~6 分)的患者则无相关性<sup>[16]</sup>。

以疾病类型为导向的早期 EN 管理专家共识不断推出。如烧伤患者早期复苏阶段,因烧伤的应激及维持生命体征的需要,胃肠道面临着巨大风险。烧伤后超早期(6~12 h)EN 有利于临床及生物学的恢复。欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)烧伤患者营养支持推荐伤后 12 h 开始<sup>[3]</sup>。关于危重患者的营养支持治疗,McClave 等<sup>[15]</sup>提出包括特定的患者群体及特定的管理策略两方面的“集束化”方案,对于指导早期营养治疗更具有指导性和可操作性。

### 4 药理营养素在肠道低灌注条件下的作用

**4.1 精氨酸:**精氨酸为半必需氨基酸,是一氧化氮(NO)合成的主要底物,组织中 NO 浓度的减少参与了缺血损伤的机制<sup>[17-18]</sup>。因此,从理论上讲,肠内补充精氨酸可以预防黏膜缺血,尤其在失血性休克的患者<sup>[19]</sup>。然而,是否脓毒症患者应该补充精氨酸仍存在争议<sup>[20-22]</sup>,脓毒症患者一氧化氮合酶(NOS)产生增加;同时 NO 有使血管扩张、心功能异常及直接细胞毒性等潜在副作用,因此补充精氨酸弊大于利<sup>[23-25]</sup>。手术阻断小鼠肠系膜上动脉 60 min 并再灌注 2 h,术后空肠喂养 10 mmol/L 精氨酸、谷氨酰胺、果糖或硫酸镁,观察小肠组织病理学改变、免疫荧光染色 F:G 肌动蛋白、三磷酸腺苷(ATP)及渗透性,结果显示,精氨酸可加重肠损伤、破坏肌动蛋白骨架、减少组织 ATP、增加肠壁渗透,从而导致肠 I/R 损伤小鼠的肠屏障功能损害<sup>[26]</sup>。

**4.2 谷氨酰胺:**谷氨酰胺是肠黏膜上皮细胞代谢的条件必需氨基酸,可引起肠道血管扩张,因此在肠道损伤期间可能增加肠道保护功能<sup>[27]</sup>。同时,静脉补充谷氨酰胺能促进热休克蛋白(HSP)的产生,HSP 在细胞的生存中起着至关重要的作用<sup>[28-30]</sup>;此外,谷氨酰胺还是重要的抗氧化剂谷胱甘肽前体。在一项前瞻随机对照研究中,研究者将 20 例患者随机分为 2 组:谷氨酰胺组复苏后 24 h 开始摄入谷氨酰胺  $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,维持 10 d;对照组摄入等氮饮食,进行耐受性评价。结果显示,谷氨酰胺组患者呕吐、胃残余量、腹泻、腹胀发生率均低于对照组。然而,

新近研究对谷氨酰胺的评价究竟是营养必需的还是可有可无,究竟是“敌人”抑或“朋友”,重症患者谷氨酰胺的补充仍有争议<sup>[31-32]</sup>。

综上所述,肠道循环决定肠道功能,肠道血管低灌注、I/R 及血管活性药物治疗的干预均可以制约早期 EN 的实施。然而,目前的数据多源于动物或小样本的人体观察性研究,仍需大样本前瞻性队列研究加以证实。对于危重病循环不稳定期患者推荐使用低剂量允许性低热量 EN 策略及根据疾病种类选择药理营养素,严格执行评估—计划—实施—再评估不断循环调整治疗方案的方法,这可能会使危重患者从早期 EN 中真正获益。

## 参考文献

- [1] Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care [J]. Clin Nutr, 2006, 25(2): 210-223.
- [2] McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009, 33(3): 277-316.
- [3] Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, et al. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns [J]. Clin Nutr, 2013, 32(4): 497-502.
- [4] Matheson PJ, Wilson MA, Garrison RN. Regulation of intestinal blood flow [J]. J Surg Res, 2000, 93(1): 182-196.
- [5] de Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB, Bragagnolo R. Role of enteral nutrition and pharmaconutrients in conditions of splanchnic hypoperfusion [J]. Nutrition, 2010, 26(4): 354-358.
- [6] Hinshaw LB. Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review [J]. Crit Care Med, 1996, 24(6): 1072-1078.
- [7] Berger MM, Berger-Gryllaki M, Wiesel PH, et al. Intestinal absorption in patients after cardiac surgery [J]. Crit Care Med, 2000, 28(7): 2217-2223.
- [8] He GZ, Zhou KG, Zhang R, et al. Impact of intestinal ischemia/reperfusion and lymph drainage on distant organs in rats [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(48): 7271-7278.
- [9] Fukatsu K, Ueno C, Maeshima Y, et al. Detrimental effects of early nutrition administration after severe gut ischemia-reperfusion [J]. J Surg Res, 2008, 149(1): 31-38.
- [10] Allen JM. Vasoactive substances and their effects on nutrition in the critically ill patient [J]. Nutr Clin Pract, 2012, 27(3): 335-339.
- [11] Munshi IA, Steingrub JS, Wolpert L. Small bowel necrosis associated with early postoperative jejunal tube feeding in a trauma patient [J]. J Trauma, 2000, 49(1): 163-165.
- [12] Gwon JG, Lee YJ, Kyoung KH, et al. Enteral nutrition associated non-occlusive bowel ischemia [J]. J Korean Surg Soc, 2012, 83(3): 171-174.
- [13] Melis M, Fichera A, Ferguson MK. Bowel necrosis associated with early jejunal tube feeding: a complication of postoperative enteral nutrition [J]. Arch Surg, 2006, 141(7): 701-704.
- [14] Marvin RG, McKinley BA, McQuiggan M, et al. Nonocclusive bowel necrosis occurring in critically ill trauma patients receiving enteral nutrition manifests no reliable clinical signs for early detection [J]. Am J Surg, 2000, 179(1): 7-12.
- [15] McClave SA, Martindale RG, Rice TW, et al. Feeding the critically ill patient [J]. Crit Care Med, 2014, 42(12): 2600-2610.
- [16] Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, et al. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool [J]. Crit Care, 2011, 15(6): R268.
- [17] Luiking YC, Poeze M, Dejong CH, et al. Sepsis: an arginine deficiency state? [J]. Crit Care Med, 2004, 32(10): 2135-2145.
- [18] Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury [J]. J Pathol, 2000, 190(3): 255-266.
- [19] Mailman D. Modulation of hemorrhagic shock by intestinal mucosal NG-nitro-L-arginine and L-arginine in the anesthetized rat [J]. Shock, 1999, 12(2): 155-160.
- [20] Heyland DK, Samis A. Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? [J]. Intensive Care Med, 2003, 29(5): 669-671.
- [21] Montejó JC, Zarazaga A, López-Martínez J, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement [J]. Clin Nutr, 2003, 22(3): 221-233.
- [22] Marik PE. Cardiovascular dysfunction of sepsis: a nitric oxide- and L-arginine-deficient state? [J]. Crit Care Med, 2003, 31(3): 971-973.
- [23] Todd SR, Gonzalez EA, Turner K, et al. Update on postinjury nutrition [J]. Curr Opin Crit Care, 2008, 14(6): 690-695.
- [24] Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence [J]. JAMA, 2001, 286(8): 944-953.
- [25] Ochoa JB, Bernard AC, O'Brien WE, et al. Arginase I expression and activity in human mononuclear cells after injury [J]. Ann Surg, 2001, 233(3): 393-399.
- [26] Kozar RA, Verner-Cole E, Schultz SG, et al. The immune-enhancing enteral agents arginine and glutamine differentially modulate gut barrier function following mesenteric ischemia/reperfusion [J]. J Trauma, 2004, 57(6): 1150-1156.
- [27] de Aguilar-Nascimento JE, Gurgel Marques C, Carvalho Mariano A, et al. Benefits of intraluminal injection of glutamine for intestinal mucosa during ischemia-reperfusion [J]. Eur Surg Res, 2003, 35(4): 352-356.
- [28] Jang HJ, Kwak JH, Cho EY, et al. Glutamine induces heat-shock protein-70 and glutathione expression and attenuates ischemic damage in rat islets [J]. Transplant Proc, 2008, 40(8): 2581-2584.
- [29] Wischmeyer PE, Musch MW, Madonna MB, et al. Glutamine protects intestinal epithelial cells: role of inducible HSP70 [J]. Am J Physiol, 1997, 272(4 Pt 1): G879-884.
- [30] Singleton KD, Wischmeyer PE. Glutamine's protection against sepsis and lung injury is dependent on heat shock protein 70 expression [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 292(5): R1839-1845.
- [31] Wernerman J. Glutamine—from conditionally essential to totally dispensable? [J]. Crit Care, 2014, 18(4): 162.
- [32] Oudemans-van Straaten HM, van Zanten AR. Glutamine supplementation in the critically ill: friend or foe? [J]. Crit Care, 2014, 18(3): 143.

(收稿日期: 2014-11-03)

(本文编辑: 李银平)