

不同肠内营养制剂对感染性休克患者营养状态及肠黏膜屏障功能的影响

管智慧 肖小荣 周灵敏 邵飞飞 张倩 罗金明

台州市第一人民医院重症医学科, 浙江台州 318020

通信作者: 肖小荣, Email: hycuxxr1107@163.com

【摘要】目的 观察不同肠内营养(EN)制剂瑞能和瑞素对感染性休克患者营养状态及肠黏膜屏障功能的影响。**方法** 选择台州市第一人民医院重症医学科2017年5月至2018年5月收治的感染性休克患者112例,采用随机对照单盲的方法将患者分为瑞能组及瑞素组,每组56例。两组患者入院后均参照“拯救脓毒症运动”(SSC)2016年版感染性休克指南给予治疗,两组营养支持方案均为EN,其中瑞能组给予富含鱼油的瑞能乳剂;瑞素组给予标准EN制剂瑞素,两组均连用7d。比较两组营养状态、炎症指标、免疫功能、肠黏膜屏障、胃肠道症状及预后的差异。**结果** 两组EN后白蛋白(Alb)、前白蛋白(PA)、转铁蛋白(TRF)和免疫球蛋白(IgA、IgG)、人白细胞DR抗原(HLA-DR)以及D-乳酸均较治疗前升高,至EN 7d达峰值,且瑞能组Alb、PA、TRF、IgA、IgG、HLA-DR均高于瑞素组[Alb(g/L): 34.43±5.81比33.59±5.34, PA(mg/L): 269.83±47.56比252.67±41.92, TRF(g/L): 3.43±0.64比3.32±0.81, IgA(mg/L): 159.45±34.56比143.31±33.81, IgG(mg/L): 4 947.68±871.66比4 583.75±841.54, HLA-DR: (68.22±9.11)%比(62.21±9.69)%], D-乳酸明显低于瑞素组(mg/L: 30.42±6.79比33.34±7.31)。两组EN后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、内毒素和二胺氧化酶均逐渐降低,至EN 7d达最低水平,且瑞能组上述指标均显著低于瑞素组[TNF- α (ng/L): 95.43±20.69比109.59±23.45, CRP(mg/L): 21.33±16.35比32.36±17.83, PCT(μ g/L): 1.24±1.21比4.18±1.32, 内毒素(U/L): 10.32±2.31比11.54±2.69, 二胺氧化酶(g/L): 19.45±8.49比25.47±9.41]。瑞能组胃潴留、腹泻及下消化道麻痹发生率显著低于瑞素组[胃潴留: 14.29%(8/56)比32.14%(18/56), 腹泻: 12.50%(7/56)比35.71%(20/56), 下消化道麻痹: 7.14%(4/56)比23.21%(13/56)], 住院时间较瑞素组显著缩短(d: 18.77±5.08比21.71±6.67, $P<0.05$);但瑞能组和瑞素组病死率比较差异无统计学意义[14.29%(8/56)比21.43%(12/56), $P>0.05$]。**结论** 瑞能可更加有效维持感染性休克患者的营养状态,降低炎症反应水平,提高机体免疫力,保护肠黏膜屏障功能,且不良反应更少,有助于改善患者预后。

【关键词】 感染性休克; 肠内营养; 瑞能; 瑞素; 营养状态; 肠黏膜屏障

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.022

Comparison of effects of different enteral nutritional agents on nutritional status and intestinal mucosal barrier in patients with septic shock Guan Zhihui, Xiao Xiaorong, Zhou Lingmin, Shao Feifei, Zhang Qian, Luo Jinming

Department of Intensive Care Unit, the First People's Hospital of Taizhou, Taizhou 318020, Zhejiang, China

Corresponding author: Xiao Xiaorong, Email: hycuxxr1107@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of different early enteral nutrient (EN) emulsions of TPF-T and TP on nutritional status and intestinal mucosal barrier in patients with septic shock. **Methods** From May 2017 to May 2018, 112 patients with septic shock were continuously enrolled in the Department of Intensive Care Unit of the First People's Hospital of Taizhou, and they were randomly divided into a TPF-T group and TP group, each group with 56 cases. After admission, the patients in both groups were all treated according to the 2016 Saving Sepsis Campaign (SSC) Guidelines for septic shock. Both groups were supported with EN, TPF-T group was given TPF-T EN emulsion rich in fish oil, while TP group was supported with standard TP EN emulsion, and the therapeutic course was consecutive 7 days in both groups. The differences in nutritional status, inflammatory response, immune function, intestinal mucosal barrier, gastrointestinal symptoms and prognosis were compared between the two groups. **Results** After EN, the nutrition indicators such as albumin (Alb), prealbumin (PA), transferrin (TRF) and immune indexes (IgA, IgG), human leukocyte DR antigens (HLA-DR) and D-lactic acid were increased in both groups, reaching the peaks on the 7th day after EN application, Alb, PA, TRF, IgA, IgG, HLA-DR in the TPF-T group were significantly higher than those in the TP group [Alb (g/L): 34.43±5.81 vs. 33.59±5.34, PA (mg/L): 269.83±47.56 vs. 252.67±41.92, TRF (g/L): 3.43±0.64 vs. 3.32±0.81, IgA (mg/L): 159.45±34.56 vs. 143.31±33.81, IgG (mg/L): 4 947.68±871.66 vs. 4 583.75±841.54, HLA-DR: (68.22±9.11)% vs. (62.21±9.69)%], and after EN, the D-lactic acid in the TPF-T group was significantly lower than that in the TP group (mg/L: 30.42±6.79 vs. 33.34±7.31). The inflammatory indicators of tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), endotoxin and diamine oxidase (DAO) were all gradually reduced in two groups, reached the lowest levels on the 7th day after EN application, and all the above-mentioned indicators in the TPF-T group were significantly lower than those in the TP group [TNF- α (ng/L): 95.43±20.69 vs. 109.59±23.45, CRP (mg/L): 21.33±16.35 vs. 32.36±17.83, PCT (μ g/L): 1.24±1.21 vs. 4.18±1.32,

endotoxin (U/L): 10.32 ± 2.31 vs. 11.54 ± 2.69 , DAO (g/L): 19.45 ± 8.49 vs. 25.47 ± 9.41]. The incidences of gastric retention, diarrhea and paralysis of lower digestive tract in TPF-T group were significantly lower than those in TP group [gastric retention: 14.29% (8/56) vs. 32.14% (18/56), diarrhea: 12.50% (7/56) vs. 35.71% (20/56), paralysis of lower digestive tract: 7.14% (4/56) vs. 23.21% (13/56)], the length of hospital stay was significantly shorter in the TPF-T group than that in the TP group (days: 18.77 ± 5.08 vs. 21.71 ± 6.67 , $P < 0.05$); however, there was no significant difference in mortality between the two groups [14.29% (8/56) vs. 21.43% (12/56), $P > 0.05$]. **Conclusion** TPF-T could more effectively maintain nutritional status, reduce inflammatory reaction, improve immunity, protect intestinal mucosal barrier function, and has fewer adverse reactions, which was helpful to improve the prognosis of septic shock patients.

【Key words】 Septic shock; Enteral nutrition; TPF-T; TP; Nutritional status; Intestinal mucosal barrier
DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.022

感染性休克或脓毒性休克是重症医学科最为常见的疾病类型之一,其病情危重,进展迅速,常导致多器官功能障碍综合征(MODS),甚至死亡。因此感染性休克和脓毒性休克一直以来都是医学领域研究的重点和难点^[1]。目前随着临床及基础研究的深入,继 2004 年第 1 版“拯救脓毒症运动”(SSC)严重脓毒症与脓毒性休克国际指南颁布以来,感染性休克的治疗已升级至脓毒症 3.0 阶段,但临床存在大量亟待解决的问题,营养支持便是其中之一。大量研究证实,合理的营养支持是改善患者预后的重要手段^[2-5]。但在感染性休克患者中,循环衰竭所导致的肠道血流量下降、肠道黏膜结构及功能受损,不但限制了肠内营养(EN)的应用,还会导致肠道菌群移位,诱发或加重 MODS^[6]。因此,如何优化感染性休克患者营养支持从而改善患者预后便显得尤为重要。EN 是目前临床应用范围最广,且疗效确切的营养支持手段,但目前临床常用的 EN 剂型很多,不同 EN 剂型可能在感染性休克患者中的作用不同,国内外尚缺乏不同 EN 制剂对感染性休克患者中作用的研究。本研究通过比较早期不同 EN 制剂(瑞能与瑞素)对感染性休克患者营养状态及肠道黏膜屏障作用的差异,以期为临床实践提供一定的理论基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2017 年 5 月至 2018 年 5 月本院收治的感染性休克患者。

1.1.1 纳入标准:①符合 SSC 2016 年版指南中感染性休克诊断标准^[2];②年龄 ≥ 18 岁;③无肿瘤、自身免疫性疾病;④预计 1 周内无法恢复经口饮食;⑤患者或其家属知情且同意本研究的治疗及检测。

1.1.2 排除标准:①合并血流动力学不稳定、多发消化道瘘等严重的 EN 禁忌证;②EN 使用过程中出现严重并发症或无法耐受 EN;③预期寿命 ≤ 72 h;④研究期间转院或放弃治疗。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并通过本院医学伦理委员会批准(审批号:2017-05-20),

对患者采取的治疗和检测得到过患者或其家属的知情同意。

1.2 研究分组:共纳入 112 例感染性休克患者,采用随机、对照、单盲的方法将患者分为瑞能组和瑞素组,每组 56 例。

1.3 治疗方法:两组患者入院后均参照 2016 年版 SSC 感染性休克指南^[2]给予治疗,包括早期液体复苏、维持血流动力学稳定、器官功能支持、抗感染等治疗。两组营养支持方案均为 EN,其中瑞能组给予富含鱼油的 EN 剂型瑞能;瑞素组给予标准 EN 剂型瑞素。EN 支持方案参照美国肠外肠内营养学会(ASPEN)指南制定^[7],待患者血流动力学稳定后〔平均动脉压(MAP) ≥ 65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),乳酸 < 4 mmol/L 且血管活性药物逐步减量〕逐步开始使用 EN,初始速度设定为 25 mL/h,动态评估患者耐受情况,每 6 h 检测 1 次胃残留量(GRV),并根据 GRV 调整 EN 速度,若 GRV < 200 mL,逐步增加 EN 泵入速度至 75 mL/h;若 $200 \text{ mL} \leq \text{GRV} < 500 \text{ mL}$,维持原速度;若 GRV ≥ 500 mL 或伴有严重腹泻、呕吐、误吸等,则减慢或暂停 EN;EN 中断 ≥ 3 d 者,则改为全肠外营养(TPN),并剔除出本研究。争取 3 d 内使目标热量能达到 $104.6 \sim 125.5 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,蛋白目标为 $1.5 \sim 2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。目标热量完全由 EN 供给,额外补充乳清蛋白以达到蛋白目标。EN 应用过程中血糖维持在 $6.1 \sim 10 \text{ mmol/L}$ ^[2]。瑞能组在常规治疗基础上每 500 mL EN 添加膳食纤维(菊粉)10 g。

1.4 观察指标

1.4.1 一般资料:记录患者入组时的性别、年龄、基础疾病、急性生理学与慢性健康评分 II (APACHE II)等一般临床资料。

1.4.2 营养指标:EN 开始后 1、3、7 d 取患者外周血采用全自动生化仪检测血清白蛋白(Alb)、前白蛋白(PA)、转铁蛋白(TRF)等营养指标水平。

1.4.3 炎症指标、肠道屏障功能:EN 开始后 1、3、7 d 留取外周血,离心 10 min 取上清液,置于 -80°C 冰箱待测,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测

炎症指标 C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、降钙素原(PCT)和肠道黏膜屏障指标内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶,试剂盒购自武汉云克隆科技股份有限公司,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.4.4 免疫学指标: EN 开始后 1、3、7 d 留取外周血,采用流式细胞仪(BD,美国)检测人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)水平;采用 ELISA 检测免疫球蛋白(IgA、IgG)水平,试剂盒购自武汉云克隆科技股份有限公司,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.4.5 胃肠道症状和预后: 详细记录两组患者 EN 过程中出现胃肠道症状的比例〔胃肠道症状定义及诊断标准参照欧洲危重病医学会(ESICM)2012 年版指南^[8]〕;同时比较两组患者重症医学科(ICU)住院时间、总住院时间及病死率等预后指标的差异。

1.5 统计学方法: 使用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,符合正态分布的连续性变量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;分类变量资料以例(%)比较,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 EN 制剂两组感染性休克患者一般临床资料比较(表 1): 两组性别、年龄、感染部位、合并症、序贯器官衰竭评分(SOFA)、APACHE II、确诊

至 EN 开始时间等基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组资料均衡,有可比性。

2.2 不同 EN 制剂两组感染性休克患者营养指标比较(表 2): 除 EN 后 7 d,瑞能组 PA 水平显著高于瑞素组外($P < 0.05$),两组患者其余各观察时间点 PA、Alb 及 TRF 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 不同 EN 制剂两组感染性休克患者炎症指标比较(表 3): 随时间延长,两组 TNF- α 、CRP、PCT 均逐渐降低;EN 7 d,瑞能组血清 TNF- α 、CRP 及 PCT 水平均显著低于瑞素组(均 $P < 0.05$)。

2.4 不同 EN 制剂两组感染性休克患者免疫指标比较(表 4): 随时间延长,两组 IgA、IgG、HLA-DR 均逐渐升高,EN 1 d、3 d 两组上述指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);EN 7 d,瑞能组血清 IgA、IgG 及外周血 HLA-DR 水平均显著高于瑞素组(均 $P < 0.05$)。

2.5 不同 EN 制剂两组感染性休克患者肠道黏膜屏障指标比较(表 5): 两组治疗后内毒素水平随时间延长呈先升高后降低趋势,D-乳酸逐渐升高,二胺氧化酶逐渐降低。EN 3 d 起,瑞能组血清 D-乳酸、二胺氧化酶水平显著低于瑞素组;EN 7 d 瑞能组血

表 1 不同 EN 制剂两组感染性休克患者一般临床资料比较

| 组别 | 性别(例) | | 年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) | 感染部位[例(%)] | | | | 合并症[例(%)] | | | | SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$) | APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$) | 确诊至 EN 开始时间 (h, $\bar{x} \pm s$) |
|--------------|-------|---------|-----------------------------|------------|-----------|----------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|----------------------------------|------------------------------------|---|
| | 例数 | (例)男性女性 | | 肺部感染 | 腹腔感染 | 泌尿系感染 | 其他 | 心血管 疾病 | 呼吸系统 疾病 | 慢性肾 脏疾病 | 糖尿病 | | | |
| 瑞能组 | 56 | 33 23 | 55.81 \pm 13.47 | 24(42.86) | 14(25.00) | 6(10.71) | 12(21.43) | 11(19.64) | 5(8.93) | 2(3.57) | 11(19.64) | 6.81 \pm 2.61 | 23.85 \pm 3.82 | 29.35 \pm 4.71 |
| 瑞素组 | 56 | 30 26 | 54.52 \pm 11.60 | 27(48.31) | 14(25.00) | 5(8.93) | 10(17.86) | 15(26.79) | 7(12.50) | 3(5.36) | 8(14.29) | 6.32 \pm 2.35 | 22.57 \pm 4.38 | 28.52 \pm 3.98 |
| χ^2/t 值 | | 0.326 | 0.547 | | 0.449 | | | 0.801 | 0.377 | 0.209 | 0.570 | 1.404 | 1.648 | 1.007 |
| P 值 | | 0.567 | 0.585 | | 0.930 | | | 0.370 | 0.541 | 0.647 | 0.450 | 0.298 | 0.102 | 0.316 |

表 2 不同 EN 制剂两组感染性休克患者营养指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 (例) | Alb (g/L) | | | PA (mg/L) | | | TRF (g/L) | | |
|-------|-----------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| | | EN 前 | EN 3 d | EN 7 d | EN 前 | EN 3 d | EN 7 d | EN 前 | EN 3 d | EN 7 d |
| 瑞能组 | 56 | 29.47 \pm 4.33 | 32.12 \pm 5.12 ^a | 34.43 \pm 5.81 ^a | 176.87 \pm 38.62 | 229.38 \pm 40.49 ^a | 269.83 \pm 47.56 ^a | 2.21 \pm 0.75 | 3.19 \pm 0.69 ^a | 3.43 \pm 0.64 ^a |
| 瑞素组 | 56 | 30.12 \pm 4.58 | 31.49 \pm 4.39 | 33.59 \pm 5.34 ^a | 180.51 \pm 40.09 | 221.45 \pm 41.23 ^a | 252.67 \pm 41.92 ^a | 2.17 \pm 0.61 | 3.08 \pm 0.74 ^a | 3.32 \pm 0.81 ^a |
| t 值 | | 0.771 | 0.710 | 0.796 | 0.489 | 1.026 | 2.205 | 0.309 | 0.813 | 0.797 |
| P 值 | | 0.442 | 0.479 | 0.427 | 0.625 | 0.306 | 0.045 | 0.757 | 0.417 | 0.426 |

注:与本组 EN 前比较,^a $P < 0.05$

表 3 不同 EN 制剂两组感染性休克患者炎症反应指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 (例) | TNF- α (ng/L) | | | CRP (mg/L) | | | PCT (μ g/L) | | |
|-------|-----------|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | EN 前 | EN 3 d | EN 7 d | EN 前 | EN 3 d | EN 7 d | EN 前 | EN 3 d | EN 7 d |
| 瑞能组 | 56 | 159.61 \pm 32.22 | 124.25 \pm 28.67 ^a | 95.43 \pm 20.69 ^a | 94.34 \pm 21.45 | 72.24 \pm 20.32 ^a | 21.33 \pm 16.35 ^a | 11.35 \pm 9.76 | 6.19 \pm 4.34 ^a | 1.24 \pm 1.21 ^a |
| 瑞素组 | 56 | 164.29 \pm 30.38 | 131.56 \pm 27.89 ^a | 109.59 \pm 23.45 ^a | 102.23 \pm 22.54 | 79.37 \pm 21.19 ^a | 32.36 \pm 17.83 ^a | 12.12 \pm 10.03 | 7.23 \pm 7.66 ^a | 4.18 \pm 1.32 ^a |
| t 值 | | 0.761 | 1.367 | 3.388 | 0.791 | 1.817 | 3.803 | 0.759 | 2.063 | 3.085 |
| P 值 | | 0.448 | 0.174 | 0.000 | 0.430 | 0.071 | 0.000 | 0.450 | 0.043 | 0.003 |

注:与本组 EN 前比较,^a $P < 0.05$

表 4 不同 EN 制剂两组感染性休克患者免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 (例) | IgA (mg/L) | | | IgG (mg/L) | | | HLA-DR (%) | | |
|-----|-----------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
| | | EN 前 | EN 3 d | EN 7 d | EN 前 | EN 3 d | EN 7 d | EN 前 | EN 3 d | EN 7 d |
| 瑞能组 | 56 | 117.89 ± 31.45 | 138.21 ± 35.41 ^a | 159.45 ± 34.56 ^a | 3 287.78 ± 721.58 | 3 579.53 ± 802.65 ^a | 4 947.68 ± 871.66 ^a | 43.23 ± 8.13 | 55.43 ± 7.81 ^a | 68.22 ± 9.11 ^a |
| 瑞素组 | 56 | 119.51 ± 30.37 | 132.43 ± 34.28 ^a | 143.31 ± 33.81 ^a | 3 329.54 ± 737.42 | 3 434.86 ± 821.76 ^a | 4 583.75 ± 841.54 ^a | 43.71 ± 7.45 | 53.78 ± 8.19 ^a | 62.21 ± 9.69 ^a |
| t 值 | | 0.277 | 0.877 | 2.498 | 0.305 | 0.945 | 2.487 | 1.004 | 1.091 | 2.256 |
| P 值 | | 0.782 | 0.382 | 0.013 | 0.761 | 0.347 | 0.011 | 0.317 | 0.277 | 0.026 |

注:与本组 EN 前比较,^aP<0.05

表 5 不同 EN 制剂两组感染性休克患者肠道黏膜屏障指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 (例) | 内毒素 (U/L) | | | D- 乳酸 (mg/L) | | | 二胺氧化酶 (g/L) | | |
|-----|-----------|-------------|---------------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
| | | EN 前 | EN 3 d | EN 7 d | EN 前 | EN 3 d | EN 7 d | EN 前 | EN 3 d | EN 7 d |
| 瑞能组 | 56 | 8.54 ± 1.98 | 12.56 ± 2.45 ^a | 10.32 ± 2.31 ^a | 18.33 ± 4.27 | 22.46 ± 5.09 ^a | 30.42 ± 6.79 ^a | 41.72 ± 8.57 | 30.77 ± 7.32 ^a | 19.45 ± 8.49 ^a |
| 瑞素组 | 56 | 7.88 ± 2.03 | 13.33 ± 2.59 ^a | 11.54 ± 2.69 ^a | 19.03 ± 4.69 | 24.61 ± 5.15 ^a | 33.34 ± 7.31 ^a | 45.53 ± 10.41 | 34.95 ± 8.71 ^a | 25.47 ± 9.41 ^a |
| t 值 | | 1.734 | 1.608 | 2.561 | 0.822 | 2.212 | 2.179 | 1.662 | 2.160 | 3.719 |
| P 值 | | 0.085 | 0.111 | 0.012 | 0.413 | 0.029 | 0.031 | 0.101 | 0.034 | 0.000 |

注:与本组 EN 前比较,^aP<0.05

表 6 不同 EN 制剂两组感染性休克患者预后指标比较

| 组别 | 例数 (例) | 胃肠道症状 [% (例)] | | | | | ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$) | 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$) | 病死率 [% (例)] |
|--------------------|-----------|---------------|-----------|------------|------------|------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------|
| | | 食物不耐受综合征 | 腹腔高压 | 胃潴留 | 腹泻 | 下消化道麻痹 | | | |
| 瑞能组 | 56 | 10.71 (6) | 5.36 (3) | 14.29 (8) | 12.50 (7) | 7.14 (4) | 9.17 ± 4.64 | 18.77 ± 5.08 | 14.29 (8) |
| 瑞素组 | 56 | 19.64 (11) | 14.29 (8) | 32.14 (18) | 35.71 (20) | 23.21 (13) | 10.93 ± 4.97 | 21.71 ± 6.67 | 21.43 (12) |
| t/χ ² 值 | | 1.733 | 1.613 | 5.009 | 8.158 | 4.438 | 1.937 | 2.662 | 0.974 |
| P 值 | | 0.188 | 0.204 | 0.025 | 0.004 | 0.035 | 0.057 | 0.010 | 0.323 |

清内毒素水平显著低于瑞素组 (均 P<0.05)。

2.6 不同 EN 制剂两组感染性休克患者预后指标比较 (表 6): 瑞能组胃潴留、腹泻及下消化道麻痹发生率显著低于瑞素组; 瑞能组住院时间亦较瑞素组显著缩短 (P<0.05)。两组食物不耐受综合征、腹腔高压发生率、ICU 住院时间及病死率比较差异均无统计学意义 (均 P>0.05)。

3 讨论

近年来,随着营养支持理论与实践的不断深入,EN 在疾病治疗中的地位越来越受到重视。感染、应激、炎症反应等均会导致感染性休克患者处于高分解、高代谢、低合成状态,大量研究证实,合理的 EN 支持是改善重症患者营养状态和预后^[8-11],提高患者免疫力,降低炎症反应水平^[12]的重要手段。因此如何改善感染性休克患者营养状态便显得尤为重要。尽管 SSC 指南已明确指出,推荐感染性休克应早期启动 EN 支持治疗^[2],但临床实践中仍有大量问题亟待解决,如何在众多 EN 剂型中选择便是其中之一。

本研究显示,瑞能在改善机体营养状态方面更有优势。虽然两组患者各观察时间点 Alb 及 TRF 水平差异无统计学意义,但瑞能组至 EN 7 d, PA 显著高于瑞素组,其机制可能与瑞能中所富含的 n-3 多不饱和脂肪酸鱼油有关。研究证实,鱼油在改善

机体脂代谢紊乱,降低胰岛素抵抗水平方面的作用显著,从而降低蛋白分解能量来源水平,改善负氮平衡,促进蛋白合成^[13-15]。此外,也可能与本研究对象观察时间较短以及临床额外补充 Alb 有关,而 PA 半衰期更短,对机体代谢状态改变更为敏感所致。在炎症反应及免疫功能方面,本研究显示,与瑞素比较,瑞能可显著降低机体炎症反应水平,改善患者免疫功能。鱼油富含二十二碳六烯酸 (EPA) 和二十碳五烯酸 (DHA),可通过竞争环氧合酶和脂质过氧化酶通路,稳定细胞膜完整性及稳定性,从而减少炎症因子的产生和释放;还可降低机体的氧化应激水平,稳定溶酶体稳定性,降低炎症反应所引发的组织损伤^[16-19]。虽然目前有关鱼油改善机体免疫功能的机制尚不十分明确,但已有研究表明,鱼油可通过稳定免疫细胞脂质成分和细胞功能,维持细胞膜稳定性,提高免疫细胞抗原呈递和杀伤能力等多种途径提高机体的免疫能力^[20-22]。肠道作为人体最大的免疫器官,近年来随着肠道菌群移位理论的兴起,胃肠道的功能越来越受到人们重视^[23]。研究证实,约 60% 的重症患者会合并不同程度的胃肠道功能损伤^[24]。感染性休克时,为保证心、脑、肾等重要器官循环灌注,胃肠道首当其冲发生一系列病理生理学改变,进而出现灌注下降,肠壁缺血、水肿,肠道菌群紊乱等,引发肠道屏障功能下降,通透性升高^[25]。

大量研究证实, EN 是改善肠道黏膜屏障功能关键措施^[26-27]。本研究显示,与瑞素比较,瑞能在降低肠道黏膜损伤程度,和 EN 应用过程中的不良反应方面更有优势。但目前相关机制尚不明确,这可能与鱼油通过降低机体炎症反应水平,提高机体免疫力,从而降低肠道黏膜水肿程度,调节肠道菌群稳态,起到调节肠蠕动,促进肠道功能恢复正常有关。

综上所述,早期 EN 支持选择瑞能可更加有效地维持感染性休克患者营养状态,降低炎症反应水平,保护肠道黏膜屏障,降低 EN 应用的不良反应。但本研究为单中心研究,样本量偏小,因此证据等级较弱,且目前感染性休克领域 EN 支持方面尚存在大量争议,如 EN 启动时机、剂量、剂型、喂养方式等有关问题仍需进一步深入探讨。

参考文献

- [1] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10141): 75–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- [2] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [3] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年, 上海)[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33 (4): 217–222. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.04.001.
- [4] Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association, Editorial Board of *Chinese Journal of Pancreatic Diseases*, Editorial Board of *Chinese Journal of Digest*, et al. Chinese guidelines for the management of acute pancreatitis (Shanghai, 2013) [J]. *Chin J Dig*, 2013, 33 (4): 217–222. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.04.001.
- [4] Yi PH, Frank RM, Vann E, et al. Is potential malnutrition associated with septic failure and acute infection after revision total joint arthroplasty? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473 (1): 175–182. DOI: 10.1007/s11999-014-3685-8.
- [5] Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2) [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10116): 133–143. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32146-3.
- [6] Wan YD, Zhu RX, Wu ZQ, et al. Gut Microbiota disruption in septic shock patients: a pilot study [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24 : 8639–8646. DOI: 10.12659/MSM.911768.
- [7] ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. 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 J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36 (1): 77–80. DOI: 10.1177/0148607111420157.
- [8] Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38 (3): 384–94. DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y.
- [9] Kwac K, van Zanten ARH. Nutrition in the ICU: new trends versus old-fashioned standard enteral feeding? [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31 (2): 136–143. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000571.
- [10] Patejdl R, Kästner M, Kolbaske S, et al. Clinical nutrition and gastrointestinal dysfunction in critically ill stroke patients [J]. *Neurol Res*, 2017, 39 (11): 959–964. DOI: 10.1080/01616412.2017.1367545.
- [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. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001896.
- [12] 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.

- [13] Ramalingam L, Menikdiwela KR, Clevenger S, et al. Maternal and postnatal supplementation of fish oil improves metabolic health of mouse male offspring [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2018, 26 (11): 1740–1748. DOI: 10.1002/oby.22319.
- [14] Nakasatomi M, Kim H, Arai T, et al. Fish oil and fenofibrate inhibit pancreatic islet hypertrophy, and improve glucose and lipid metabolic dysfunctions with different ways in diabetic KK mice [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2018, 12 (2): 29–38. DOI: 10.1016/j.orcp.2016.03.012.
- [15] Dai Y, Zhou N, Yang F, et al. Effects of postnatal overfeeding and fish oil diet on energy expenditure in rats [J]. *Pediatr Res*, 2018, 83 (1–1): 156–163. DOI: 10.1038/pr.2017.207.
- [16] Hsiao CC, Lin HC, Chang YJ, et al. Intravenous fish oil containing lipid emulsion attenuates inflammatory cytokines and the development of bronchopulmonary dysplasia in very premature infants: a double-blind, randomized controlled trial [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 (3): 1045–1052. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.929.
- [17] 何涛. ω -3 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者炎症反应及预后的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2018, 18 (5): 764–765. DOI: 10.11655/zgywylc.2018.05.045.
- [17] He T. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory response and prognosis in patients with sepsis [J]. *Chin Rem Clin*, 2018, 18 (5): 764–765. DOI: 10.11655/zgywylc.2018.05.045.
- [18] Li X, Zhang X, Yang E, et al. Fish oil-supplemented parenteral nutrition could alleviate acute lung injury, modulate immunity, and reduce inflammation in rats with abdominal sepsis [J]. *Nutr Res*, 2015, 35 (9): 784–791. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.06.008.
- [19] Hall TC, Bilku DK, Al-Leswas D, et al. A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis: a pilot study [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39 (3): 301–312. DOI: 10.1177/0148607113518945.
- [20] 刘金霞, 陈祥荣, 黄天造, 等. ω -3 多不饱和脂肪酸肠内免疫营养支持对重型颅脑损伤机械通气患者呼吸机相关性肺炎的影响 [J]. *中华临床营养杂志*, 2018, 26 (5): 267–271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.05.002.
- [20] Liu JX, Chen XR, Huang TZ, et al. Effects of enteral immunonutrition supplemented with omega-3 polyunsaturated fatty acid on the incidences of ventilator associated pneumonia complications in patients with severe traumatic brain injury undergoing ventilator therapy [J]. *Chin J Clin Nutr*, 2018, 26 (5): 267–271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.05.002.
- [21] Ghasemi Fard S, Wang F, Sinclair AJ, et al. How does high DHA fish oil affect health? A systematic review of evidence [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59 (11): 1684–1727. DOI: 10.1080/10408398.2018.1425978.
- [22] Chen H, Wang W, Hong C, et al. Omega-3 fish oil reduces mortality due to severe sepsis with acute gastrointestinal injury grade III [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13 (51): 407–412. DOI: 10.4103/pm.pm_418_16.
- [23] 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.
- [24] Chapman MJ, Deane AM. Gastrointestinal dysfunction relating to the provision of nutrition in the critically ill [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18 (2): 207–212. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000149.
- [25] Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2 (2): 135–143. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30119-4.
- [26] Zhao R, Wang Y, Huang Y, et al. Effects of fiber and probiotics on diarrhea associated with enteral nutrition in gastric cancer patients: a prospective randomized and controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (43): e8418. DOI: 10.1097/MD.00000000000008418.
- [27] Jin M, Zhang H, Lu B, et al. The optimal timing of enteral nutrition and its effect on the prognosis of acute pancreatitis: a propensity score matched cohort study [J]. *Pancreatology*, 2017, 17 (5): 651–657. DOI: 10.1016/j.pan.2017.08.011.