

· 论著 ·

肠内外营养与脓毒症预后的关系：一项回顾性现实世界研究

王 熙¹ 刘振密¹ 谢尹晶² 刘晓君¹ 陈友莲¹ 陈怀生^{1,*}

1.暨南大学第二临床医学院(深圳市人民医院)重症医学科 (广东 深圳 518020)

2.暨南大学第二临床医学院(深圳市人民医院)检验科 (广东 深圳 518020)

【摘要】目的 通过回顾性研究比较肠内营养(EN)及肠外营养(PN)对脓毒症患者相关临床指标的改善及临床结局的异同。**方法** 利用我院信息系统,检索2016年12月至2019年6月收治的重症医学科患者,确定所有纳入患者诊断脓毒症均符合ICD-9脓毒症的诊断标准,共1733例患者,根据是否使用肠内营养进行分组。记录患者性别、年龄、呼吸、心率、血压、血液净化、血管活性药物剂量,血常规、超敏C反应蛋白(hsCRP)、降钙素原(PCT),肝肾功能、凝血功能(ATIII、APTT)。统计患者感染指标的变化、脏器损伤程度变化、呼吸机使用时间(按小时计算)、ICU住院日(LOS),以及临床结局(死亡率)。根据是否使用肠内营养,两组间计数数值采用独立样本的t检验,计算95%可信区间(CI),并绘制KM生存曲线,分析两组曲线的差异。采用易偏软件和R软件包分析数据, $P<0.05$ 提示组间差异具有统计学意义。**结果** 自2016年12月至2019年6月共纳入1733例患者数据进入分析。这些患者的年龄、性别、感染部位、实验室检验指标等见表1。由于回顾性研究中对这些患者的APACHE评分和SOFA评分无法获取,通过对患者重要脏器指标的评估,并列表呈现。结果显示,与肠外营养相比,应用肠内营养可改善脓毒症患者感染及脏器损伤程度,降低呼吸机使用时间、ICU住院率及改善临床结局。**结论** 肠内营养能显著降低脓毒症患者感染及脏器损伤、机械通气时间、ICU住院率及改善临床结局。

【关键词】 肠内营养; 肠外营养; 脓毒症; 预后研究**【中图分类号】** R322.4+5**【文献标识码】** A**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2021.04.028

Relationship between Parenteral Nutrition and Prognosis of Sepsis: A Retrospective Real-world Study

WANG Xi¹, LIU Zhen-mi¹, XIE Yin-jing², LIU Xiao-jun¹, CHEN You-lian¹, CHEN Huai-sheng^{1,*}

1.Department of Critical Care, the First Affiliated Hospital of South University of Science and Technology (Shenzhen People's Hospital), Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

2.Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of South University of Science and Technology (Shenzhen People's Hospital), Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Abstract: Objective Comparing the improvement of related clinical indexes and the difference of clinical outcome of enteral nutrition (EN) and parenteral nutrition (PN) in patients with sepsis through retrospective studies. **Methods** Using our hospital information system, we retrieved patients admitted to the Critical Medicine Department of Shenzhen People's Hospital from December 2016 to June 2019, and determined that all the patients included in the diagnosis of sepsis met the diagnostic criteria of ICD-9 sepsis. A total of 1733 patients were divided according to whether the use of intestinal nutrition for grouping. We recorded patient sex, age, breathing, heart rate, blood pressure, blood purification, dose of vascular active drugs, blood routine, hypersensitivity C reactive protein (hsCRP), calcitonin (PCT), liver, and kidney function, clotting function (AT III, APTT). The changes of infection index, organ injury degree, ventilator use time (by hour), ICU hospital stay (LOS), and clinical outcome (mortality) were analyzed. Based on the use of intestinal nutrition, the two groups of counting values were calculated using a t-test of a separate sample to calculate the 95% confidence interval (confidence index, CI), and draw Kaplan Meier survival curve, analyze the difference between the two groups of curves. The data were analyzed by Yiyu software and R software package and the difference between the $P<0.05$ cue groups was statistically significant. **Results** Data entry analysis of 1,733 patients was included from December 2016 to June 2019. The age, sex, location of infection, laboratory test indicators, etc. of these patients are shown in Table-1. Since APACHE and SOFA scores for these patients were not available in retrospective studies, we evaluated the patient's important organ indicators and presented them in a list. The results showed that, compared with parenteral nutrition, the application of enteral nutrition can improve the degree of infection and organ damage in patients with sepsis, reduce ventilator use time, ICU hospitalization rate and improve clinical outcome. **Conclusion** Enteral nutrition can significantly reduce reduce infection and organ damage in patients with sepsis, mechanical ventilation time, ICU hospitalization rate, and improve clinical outcome.

Keywords: Enteral Nutrition; Parenteral Nutrition; Sepsis; Prognosis Study

脓毒症(sepsis)是指宿主对感染的失控反应,并引起严重危及生命的器官功能障碍^[1-2]。在感染或可疑感染的基础上对ICU和非ICU患者给出了不同的诊断标准。ICU患者序贯器官功能衰竭评分(SOFA评分)为2分,非ICU患者快速序贯器官功能衰竭评分(qSOFA)符合2项及以上时即可诊断为脓毒症,这个标准主要是用于快速筛查^[2]。临床上营养支持治疗

是干预危重症的重要手段之一,大量文献报道肠内营养能够明显减少住院病人的感染并发症^[3-4]和降低危重症病人的死亡率^[4-5],中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)也建议复苏后血流动力学稳定的病人应尽早肠内营养支持治疗^[6]。然而,近期Harvey等^[7]的一项临床多中心随机对照试验发现,肠内营养不仅不能提高危重症病人的生存率,反而增加了低

【第一作者】 王 熙,男,主治医师,主要研究方向:脓毒性心肌病。E-mail: david_wang_1982@163.com**【通讯作者】** 陈怀生,男,主任医师,主要研究方向:脓毒症相关研究。E-mail: hisnamecn@yahoo.com.cn

血糖、呕吐等不良反应的风险。由于危重症患者需要面临各种不同的情况,多种因素可能对其预后造成不良影响,对危重症病人的营养支持是选择肠内营养还是肠外营养仍存在争议。尽管国外已有对脓毒症患者营养支持治疗的荟萃分析^[8-9],但其纳入文献标准不一,且评价指标局限,而国内暂无对ICU脓毒症患者营养支持治疗的回顾性分析。因此,本文旨在通过对我科收住的1997例患者相关数据进行统计分析,进一步探讨脓毒症病人的肠内营养是否优于肠外营养,从现实世界研究的角度,为ICU脓毒症病人的营养支持治疗提供更为充分的依据并指导临床。

1 资料与方法

1.1 入选标准与排除标准 利用医院信息系统,检索2016年12月至2019年6月深圳市人民医院重症医学科收治的患者共1997例,排除非脓毒症患者264例,纳入1733例患者数据进入分析,根据以下临床特征对患者进行筛查(表1),排除非脓毒症患者,再通过研究者对诊断的重复检查,确定所有纳入患者诊断脓毒症均符合ICD-9脓毒症的诊断标准。患者在入院之初签署同意接受医院医疗、教学、科研等方面义务的知情同意书,研究获得医院伦理委员会审核同意。排除对象:癌症患者。

表1 脓毒症患者筛查标准

筛选指标	解释
感染部位*	具有可以追溯的感染部位
白细胞计数(WBC)**	$>12 \times 10^9/L$ 或 $<4 \times 10^9/L$
呼吸频率**	呼吸频率 >20 次/分,或需要机械通气
休克***	平均动脉压(MAP) <60 mmHg,或需要使用去甲肾上腺素
肾功能异常**	血清肌酐(Scr) $>144 \mu\text{mol/L}$,或需要肾替代治疗(CRRT)
凝血功能障碍**	血小板计数(PLT) $<100 \times 10^9/L$
肝功能异常**	TBIL $>34.1 \mu\text{mol/L}$
抗生素选择****	首选使用碳青霉烯类或 β 内酰胺类抗生素

注: *表示必须条件, **表示二项阳性加*可考虑诊断脓毒症, ***表示一项阳性加*可考虑诊断脓毒症, ****表示参考条件。

1.2 临床干预与分组 自2016年12月至2019年6月共收治患者1997例,根据筛查标准,排除非脓毒症患者264例,纳入1733例患者数据进入分析。入选患者根据临床情况进行治疗,包括微生物培养、抗感染治疗、液体复苏、机械通气、血液净化等,根据患者需要抽取血样送检。监测患者的血常规、肝肾功能、凝血功能等指标,根据是否使用肠内营养进行分组,分为实验组与对照组。实验组干预措施为肠内营养,共1011例;对照组为肠外营养组,共722例。患者的治疗方案均由医生自主决定。本研究为回顾性研究,未对患者的治疗方案的启动和停止进行干预。

1.3 监测指标 记录患者性别、年龄,呼吸、心率、血压、血液净化、机械通气、血管活性药物,血常规、超敏C反应蛋白(hsCRP),降钙素原(PCT),肝肾功能,凝血功能包括抗凝血酶III(AT III)、部分凝血酶原时间(APTT)。记录患者呼吸机使用时间(按小时计算)、ICU住院日(LOS),以及临床结局(死亡)。

1.4 统计学方法 正态分布数值参数采用均数表达,并计算均数差(OR)。根据是否使用肠内营养进行分组,两组间计数数值采用独立样本的t检验进行统计分析,并计算95%可信区间(confidence index, CI)。绘制KM生存曲线,分析两组曲线的差异。采用易偏软件和R软件包分析数据, $P<0.05$ 提示组间差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征及基线比较 自2016年12月至2019年6月共收治患者1997例,根据筛查标准,排除非脓毒症患者264例,纳入1733例患者数据进入分析。这些患者的年龄、性别、感染部位、是否合并休克及败血症,以及是否行机械通气等情况见表2。

表2 入选患者基线特征[n(%)]

指标	肠外营养组	肠内营养组	OR(95% CI)	P
例数	1011	722		
年龄(岁)	60.5 $\pm$ 21.1	63.5 $\pm$ 19.2	0.2(0.1, 0.2)	0.002
性别	男 552 (54.6)	461(63.9)	0.2(0.1, 0.3)	<0.001
	女 459 (45.4)	261(36.1)		
白细胞异常	是 818(80.9)	640(88.6)	0.2(0.1,0.3)	<0.001
	否 193(19.1)	82(11.4)		
尿路感染	是 5(0.5)	3(0.4)	0.0(-0.1,0.1)	0.811
	否 1006(99.5)	719(99.6)		
胆系感染	是 26(2.6)	21(2.9)	0.0(-0.1,0.1)	0.67
	否 985(97.4)	701(97.1)		
腹腔感染	是 57(5.6)	26(3.6)	0.1(0.0,0.2)	0.05
	否 954 (94.4)	696(96.4)		
重症肺炎	是 636(62.9)	462(64.0)	0.0(-0.1,0.1)	0.645
	否 375(37.1)	260(36.0)		
hsCRP增高	是 587(58.1)	571(79.1)	0.5(0.4,0.6)	<0.001
	否 424(41.9)	151(20.9)		
休克	是 828(81.9)	640(88.6)	0.2(0.1,0.3)	<0.001
	否 183(18.1)	82(11.4)		
机械通气	是 472(46.7)	595(82.4)	0.8(0.7,0.9)	<0.001
	否 539(53.3)	127(17.6)		
败血症	是 78(7.7)	142(19.7)	0.4(0.3,0.4)	<0.001
	否 933(92.3)	580(80.3)		

由于回顾性研究中对这些患者的APACHE和SOFA评分无法获取,因此通过评估患者各项重要脏器实验室指标,并列表示现(表3)。

2.2 感染及脏器损伤 住院7d后,应用肠内营养及肠外营养患者相比较,从感染指标来看,白细胞、中性粒细胞、超敏C反应蛋白有所好转($P<0.05$),但降钙素原相较无明显改善。器官损伤相关指标、肾功能(BUN CR)、肝功能(TB)、凝血功能(APTT ATIII PLT)改善不明显($P>0.05$)。相关统计学结果见表4。

2.3 住院时间及机械通气时间 肠内营养组患者平均ICU住院时间4.1108d, 肠外营养组平均ICU住院时间14.6731d, 肠内营养组明显低于肠外营养组[OR-10.5623, 95% CI (-11.6504, -9.4743), $P<0.0001$]. 肠内营养组患者平均机械通气时间36.6276h, 远低于肠外营养组患者的平均机械通气时间235.9187h[OR-199.291, 95% CI(-227.4675, -171.1149), $P<0.0001$].

2.4 生存分析 共入选患者1711例, 肠内营养组共1011例, 存活848例, 死亡163例, 死亡率16.1%; 肠外营养组共722例, 存活503例, 死亡219例, 死亡率30.3%, 肠内营养组病死率明显低于肠外营养组($\chi^2=48.6693$, $P<0.0001$). 进一步采用多元回归分析排除性别差异、合并机械通气、败血症、CRRT治疗、休克等相关干扰因素后, 绘制KM生存曲

线, 分析两组曲线的差异。采用易侖软件和R软件包分析数据, 提示脓毒症患者应用肠内营养对比肠外营养组有更高的生存率($P<0.05$)。见表5、图1。

3 讨论

脓毒症患者营养不良发生率和营养风险较高。董宏艳等^[10]发现, 老年肺炎患者中营养不良和营养风险的发生率分别为35.7%和58.3%, 而重症肺炎患者中营养不良和营养风险的发生率分别为39.4%和57.0%。肝移植患者中重度营养不良的发生率高达60%~70%^[11]。Kalaiselvan等^[12]发现机械通气患者进入ICU时营养风险发生率为42.5%, 营养不良可延长机械通气患者ICU留滞时间, 增加病死率。对于重症监护病房的重症病人, 若无禁忌症, 应该尽早行营养支持治疗。

表3 住院第1天患者感染指标及脏器损伤相关数据对比

变量	肠内营养组(均数)	肠外营养组(均数)	均数差	95%区间下限	95%区间上限	T	自由度	P
WBC	10.3279	11.8352	-1.5073	-2.8077	-0.2069	-2.2763	619	0.023169
NEUT	78.2628	81.6181	-3.3553	-5.433	-1.2776	-3.1713	619	0.001593
LYMPH	13.2837	10.5234	2.7603	1.1243	4.3964	3.3133	619	0.000976
MONO	13.2837	10.5234	2.7603	1.1243	4.3964	3.3133	619	0.000976
HSCPR	56.6904	89.016	-32.3256	-65.5237	0.8725	-1.9276	122	0.056232
PCT	3.61	7.4061	-3.7961	-12.0213	4.4291	-0.9147	109	0.36236
BUN	9.6054	12.7164	-3.111	-5.1371	-1.0848	-3.0184	403	0.002702
CR	136.2313	131.9466	4.2847	-26.4839	35.0533	0.2738	403	0.784409
TB	62.2019	38.0913	24.1105	-2.9771	51.1982	1.7531	248	0.08082
PLT	186.6667	176.0101	10.6565	-11.5248	32.8379	0.9435	620	0.345813
ATIII	65.9067	70.1409	-4.2343	-9.3132	0.8447	-1.6393	371	0.101989
APTT	41.0596	42.0018	-0.9421	-3.6235	1.7392	-0.6901	563	0.490391

注: WBC: 白细胞; NEUT: 中性粒细胞; LYMPH: 淋巴细胞绝对值; MONO: 单核细胞; HSCPR: 高敏C反应蛋白; PCT: 降钙素原; BUN: 尿素氮; CR: 血肌酐; TB: 总胆红素; PLT: 血小板; ATIII: 抗凝血酶III; APTT: 活化部分凝血活酶时间。下同。

表4 住院第7天患者感染指标及脏器损伤相关数据对比

变量	肠内营养组(均数)	肠外营养组(均数)	均数差	95%区间下限	95%区间上限	T	自由度	P
WBC	12.2335	14.4733	-2.2398	-3.1192	-1.3604	-4.9961	1477	<0.000001
NEUT	83.1104	85.4289	-2.3185	-3.5328	-1.1042	-3.7454	1468	0.000187
LYMPH	11.5875	9.1828	2.4047	1.403	3.4064	4.709	1468	0.000003
MONO	11.5875	9.1828	2.4047	1.403	3.4064	4.709	1468	0.000003
HSCPR	79.8228	71.33	8.4928	-24.2647	41.2502	0.5137	112	0.608476
PCT	15.7409	8.4502	7.2907	2.0541	12.5273	2.7355	492	0.006454
BUN	8.3822	10.8696	-2.4874	-3.391	-1.5838	-5.4	1403	<0.000001
CR	139.3285	174.6515	-35.3229	-55.8462	-14.7996	-3.3762	1403	0.000755
TB	22.0473	21.6075	0.4398	-8.8628	9.7423	0.0932	220	0.925856
PLT	198.5862	202.2459	-3.6597	-15.1146	7.7953	-0.6267	1478	0.530957
ATIII	66.1817	68.2589	-2.0772	-4.485	0.3306	-1.6931	948	0.090774
APTT	41.7543	44.2429	-2.4886	-4.1304	-0.8467	-2.9732	1431	0.490391

表5 多元回归分析结果

暴露因素	OR	95%CI		P
		下限	上限	
肠内营养	0.3458	0.2724	0.439	<0.0001
机械通气	0.6387	0.4851	0.8409	0.0014
败血症	0.8335	0.6546	1.0612	0.1394
CRRT	0.6155	0.4957	0.7642	<0.0001
性别	0.9072	0.7322	1.1242	0.3735
休克	0.6901	0.4947	0.9626	0.0289

注: CRRT: 持续肾替代治疗。

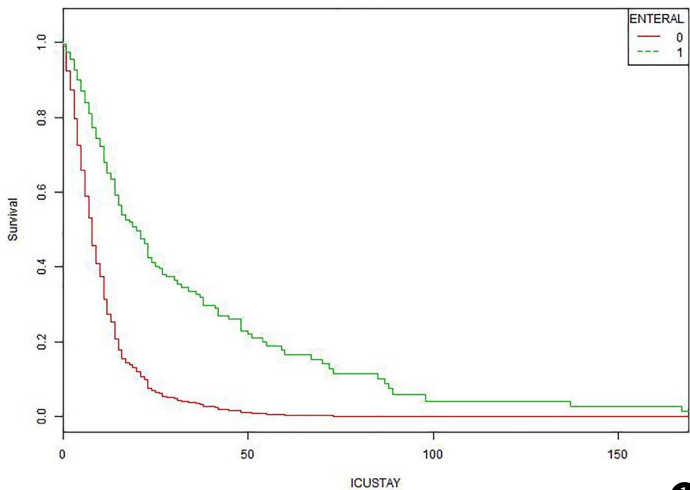


图1 Kaplan Meier生存曲线(Enteral 0: 肠外营养组; enteral 1: 肠内营养组; Survival: 生存; ICUSTAY: ICU住院日)。

营养支持的方式主要有肠外营养、肠内营养、肠内+肠外混合营养。与肠外营养相比较,肠内营养具有如下优点:(1)促进肠蠕动;(2)对肠黏膜细胞有直接营养作用;(3)刺激生长因子的产生;(4)调控肠道菌群(微生态);(5)激活肠碱性磷酸酶(IAP)的产生,调剂肠黏膜的渗透功能外,还能改善饥饿引起的肠屏障失功和肠微生态。

临床上,出现危重症时机体处于应激状态,为了满足心脑等重要脏器的血液供应,使胃肠等脏器的血液灌注减少,进而出现缺血及缺血再灌注损伤。缺血再灌注损伤可刺激巨噬细胞和中性粒细胞等炎症细胞分泌IL-1、IL-6、IL-8及TNF- α 等各种炎症因子,刺激肠道细菌、内毒素向远处转移。肠道营养具有保护肠道黏膜等天然屏障的功能,同时又能抑制细菌的生长和肠道内毒素的排泄,从而极大地减少了危重症感染并发症的发生^[8]。长期肠外营养易导致胃肠功能萎缩,胃肠道蠕动功能减退,不仅为细菌的繁殖提供了有利的场所,同时由于肠道功能萎缩,肠粘膜通透性增加,势必增加肠道细菌移位的可能,从而增加感染并发症发生的风险。

本研究通过回顾我院2016年12月至2019年6月间,脓毒症患者共1773例,分为肠内营养组共1011例,肠外营养组共722例,统计比较不同营养支持方式对患者病情恢复及预后的影响。与肠外营养组相比,肠内营养组患者炎症指标改善及器官损伤恢复更佳,机械通气及ICU住院时间更短,死亡率也更低。但是,营养支持治疗的方案并不是一成不变的,要根

据患者的原发疾病,耐受性、并发症的出现以及营养状况的恢复情况逐步调整改进,因而治疗中的评估与监测也是个体化治疗的重要部分。不能耐受肠内营养且供能明显不足的高营养风险患者应及时给予肠外营养,当消化功能恢复后,逐步增加肠内营养并减少肠外营养。我们在研究中,患者均采用胃管、空肠营养管输送肠内营养。制剂的选择方面,第一天采用短肽类制剂,或对整蛋白型制剂稀释的办法配置。如果患者能够耐受,则在第二天开始采用完全浓度的整蛋白制剂,并在第二天或第三天把肠内营养用量提高到1000mL,并保持。每4h回抽胃内容物,观察大便形状等,判断肠内营养是否耐受。对于喂养过程中出现的并发症也要积极予以处理,寻找病原,调整营养支持配方、喂养速度以及喂养途径大多能取得较好效果。

总之,肠内营养已成为营养治疗的更好选择,但尚需根据不同的病情制定个体化治疗方案。由于肠内营养对炎症的控制更佳,较早地使机体恢复到生理状态,减少感染相关并发症的发生,缩短住院时间及死亡率,故对于脓毒症患者,若无禁忌症,提倡尽早肠内营养。

参考文献

- [1]Kochanek K D,Xu J,Murphy S L,et al.Deaths:preliminary data for 2009[J].Nat'l Vital Stat Rep,2011,59(4):1-51.
- [2]Singer M,Deutschman C S,Seymour C W,et al.The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J].JAMA,2016,315(8):801-810.
- [3]Doig G S,Heighes P T,Simpson F,et al.Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission,significantly reduces mortality in critically ill patients: a metaanalysis of randomised controlled trials[J].Int Care Med,2009,35(12):2018-2027.
- [4]Petrov M S,van Santvoort H C,Besselink M G,et al.Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis:a meta-analysis of randomized trials[J].Arch Surg,2008,143(11):1111-1117.
- [5]Marik P E,Zaloga G P.Early enteral nutrition in acutely ill patients:a systematic review[J].Crit Care Med,2001,29(12):2264-2270.
- [6]中华医学会重症医学分会.中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J].中华危重病急救医学,2015(6):401-426.
- [7]Harvey S E,Parrott F,Harrison D A,et al.Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults[J].N Engl J Med,2014,371(18):1673-1684.
- [8]Simpson F,Doig G S.Parenteral vs.enteral nutrition in the critically ill patient:a meta-analysis of trials using the intention to treat principle[J].Intensive Care Med,2005,31(1):12-23.
- [9]Wan X,Gao X,Tian F,et al.Early parenteral nutrition alone or accompanying enteral nutrition in critically ill patients:a systematic review and meta-analysis[J].Asia Pac J Clin Nutr,2015,24(2):227-233.
- [10]董宏艳,曾源,谢静,等.80岁以上老年肺炎患者营养风险筛查及营养支持治疗应用分析[J].实用老年医学,2015,29(5):415-418.
- [11]谭桂军.肝移植受术者术前营养评价及支持治疗[J].实用器官移植电子杂志,2016,4(3):157-162.
- [12]Kalaiselvan M S,Renuka M K,Arun Kumar A S.Use of nutrition risk in critically ill (NUTRIC) score to assess nutritional risk in mechanically ventilated patients:a prospective observational study[J].Indian J Crit Care Med,2017,21(5):253-256.

(收稿日期:2020-06-09)