

早期肠内营养有利于改善脓毒性休克的临床症状

杨基 闫新明

山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院)急诊科,山西太原 030032

摘要 目的:比较早期肠内营养(EEN)与延迟肠内营养(DEN)对脓毒性休克患者的临床疗效。方法:收集 79 例脓毒性休克患者,分为 EEN 组(<48 h 肠内营养)31 例和 DEN 组 48 例。比较 2 组患者肝素结合蛋白、降钙素原(PCT)、肝肾功能、凝血功能、序贯器官衰竭评分(SOFA)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、机械通气时间、ICU 住院天数、28 d 死亡率等。结果:2 组 SOFA 评分差值、PCT 差值、总胆红素(TBIL)差值、ICU 住院天数、28 d 存活率、入院第 7、14 天的 WBC、NEUT 比较,差异有统计学意义(P 均<0.05)。结论:早期肠内营养对脓毒性休克患者的临床症状改善更明显,可提高生存率。

关键词 早期肠内营养;脓毒性休克;肝素结合蛋白;序贯器官衰竭评分

中图分类号 R515.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250107

Clinical efficacy of early enteral nutrition in septic shock YANG Ji, YAN Xin-ming. Emergency Department, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Sanxi taiyuan, 030032, China

Corresponding author: YAN Xin-ming, E-mail: 1943730288@qq.com

Abstract Objective: To compare the clinical efficacy of early enteral nutrition (EEN) versus delayed enteral nutrition (DEN) in patients with septic shock. Methods: A total of 79 patients with septic shock were collected and divided into the EEN group (enteral nutrition within <48 h) consisting of 31 cases and the DEN group with 48 cases. The two groups were compared in terms of heparin-binding protein, procalcitonin (PCT), liver and kidney function, coagulation function, sequential organ failure assessment (SOFA) score, white blood cell (WBC) count, neutrophil (NEUT) count, duration of mechanical ventilation, length of stay in the ICU, and 28-day mortality. Results: Statistically significant differences were observed between the two groups in the SOFA score, PCT, total bilirubin, length of stay in the ICU, 28-day survival rate, and WBC count and NEUT count on days 7 and 14 after admission (all P <0.05). Conclusion: EEN significantly improves the clinical symptoms of patients with septic shock and can increase survival rates.

Key words Early enteral nutrition; Septic shock; Heparin-binding protein; SOFA score

脓毒症的定义是机体对感染的免疫反应失衡,进而造成危及生命的多器官功能障碍。脓毒性休克患者常常合并严重的循环、细胞和代谢紊乱^[1~3]。研究表明急诊脓症患者急性胃肠功能障碍高达 89.1% 以上^[4]。严重的代谢紊乱可破坏肠上皮屏障功能(epithelial barrier function, EBF),使得肠道微生物菌群移位进而引起全身炎症反应、多器官功能障碍等。脓毒性休克患者基础代谢率加快,机体处于高耗能状态,出现营养不良的可能性较大,营养支持能为机体提供所需的营养物质,对改善组织器官功能,进而改善预后有重要意义^[5~13]。对脓毒性休克,早期行肠内营养利与弊如何? 患者何时开始进食、如何进食目前尚存在争议。本文探讨早期肠内

营养(early enteral nutrition, EEN)对脓毒性休克的临床疗效。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2019 年 1 月-2022 年 6 月山西白求恩医院重症医学科收治的脓毒性休克患者的临床资料,本研究获得医院伦理委员会的批准(批号:YXLL-2019-84)。纳入标准:①符合脓毒性休克的诊断标准^[1]:存在感染,序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分 ≥ 2 分,伴有持续性低血压,需要血管活性药物维持 MAP ≥ 65 mmHg,容量复苏后血清乳酸 > 2 mmol/L (18 mg/dL);②年龄 > 18 岁;③ICU 住院时间 ≥ 7 d。

排除标准:①有肠内营养禁忌证或短期内无法启动肠内营养,如胃肠功能障碍、消化道活动性出血、完全性肠梗阻、腹腔间隔综合征(腹内压>20 mmHg)等;②任何晚期疾病;③发病前合并妊娠、恶性肿瘤、自身免疫性疾病。所有患者在给予基础治疗的同时,根据肠内营养时间不同,分为 EEN 组 31 例与延迟肠内营养(delayed enteral nutrition,DEN)组 48 例。

2. 收集指标:观察并分析 2 组患者肠内营养治疗前、治疗 7 d 后的肝素结合蛋白(heparin binding protein ,HBP)、降钙素原(PCT)、SOFA 评分、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT),肝肾功能、凝血功能、机械通气时间,ICU 住院天数、28 d 死亡率等指标。

3. 统计学分析:采用 SPSS 25.00 统计学软件。

正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;偏态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,组间比较采用两样本秩和检验;计数资料以例数(百分数)表示,组间比较采用 χ^2 检验;重复测量数据采用重复测量方差分析比较不同时间点间差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料:2 组患者性别、年龄、入院时的 SOFA 评分、PCT、HBP、WBC、NEUT、肝肾功能、凝血功能比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。2 组患者治疗前、后的 SOFA 评分差值、PCT 差值、总胆红素差值、ICU 住院天数比较,差异有统计学意义(P 均 <0.05),见表 2。

表 1 2 组患者入院时临床资料比较

指标	EEN 组(n=31)	DEN 组(n=48)	t/Z 值	P 值
男性[例(%)]	9(61.3)	28(58.3)	0.068	0.819
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.52 $\pm$ 13.24	61.23 $\pm$ 17.70	-1.155	0.252
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	9.39 $\pm$ 4.54	9.19 $\pm$ 3.08	-0.348	0.728
PCT(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	27.51 $\pm$ 20.20	34.72 $\pm$ 50.87	-0.513	0.608
HBP(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	93.37 $\pm$ 82.69	118.72 $\pm$ 93.34	-0.954	0.340
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	14.61 $\pm$ 9.03	10.99 $\pm$ 7.51	-1.838	0.066
NEUT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	13.30 $\pm$ 8.63	9.86 $\pm$ 7.07	-1.772	0.076
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	64.779 $\pm$ 104.21	66.46 $\pm$ 153.15	-0.321	0.748
TBIL(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	38.40 $\pm$ 39.94	39.37 $\pm$ 41.88	-0.361	0.718
Ser(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	228.79 $\pm$ 210.23	228.49 $\pm$ 170.69	-1.235	0.217
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	17.90 $\pm$ 14.30	20.95 $\pm$ 16.15	-0.847	0.382
PT(s, $\bar{x} \pm s$)	17.90 $\pm$ 1.80	16.73 $\pm$ 6.03	-1.085	0.278
APTT(s, $\bar{x} \pm s$)	35.99 $\pm$ 6.18	36.32 $\pm$ 9.25	-0.447	0.655

注:ALT 为丙氨酸转氨酶,TBIL 为总胆红素,Ser 为血清肌酐,BUN 为尿素氮,PT 为凝血酶原时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间

表 2 2 组患者治疗前、后临床资料比较

指标	EEN 组(n=31)	DEN 组(n=48)	t/Z 值	P 值
SOFA 评分差值($\bar{x} \pm s$)	5.03 $\pm$ 3.57	2.38 $\pm$ 4.26	-2.881	0.005
HBP 差值[ng/mL, $M(Q1, Q3)$]	39.12(25.64, 97.31)	30.90(-0.86, 145.49)	1.167	0.104
PCT 差值[ng/mL, $M(Q1, Q3)$]	21.01(13.22, 31.75)	14.03(5.03, 39.00)	1.537	0.012
ALT 差值[$M(Q1, Q3)$]	7.40(-10.70, 42.60)	-1.25(-21.10, 18.40)	0.848	0.406
TBIL 差值[U/L, $M(Q1, Q3)$]	3.90(1.20, 16.40)	1.90(-16.78, 17.93)	1.422	0.026
Ser 差值[μ mol/L, $M(Q1, Q3)$]	56.60(11.90, 181.70)	92.35(47.88, 162.10)	1.196	0.091
BUN 差值[mmol/L, $M(Q1, Q3)$]	5.07(2.10, 11.10)	3.60(-0.08, 9.85)	0.782	0.470
PT 差值[s, $M(Q1, Q3)$]	1.10(-1.10, 2.10)	2.30(0.13, 7.73)	1.126	0.117
APTT 差值[s, $M(Q1, Q3)$]	0.00(-6.00, 3.30)	3.85(-0.28, 8.93)	1.029	0.195
机械通气时间[h, $M(Q1, Q3)$]	96.00(0.00, 186.00)	26.00(0.00, 118.50)	1.024	0.189
ICU 住院天数[d, $M(Q1, Q3)$]	10.00(8.00, 19.00)	8.50(6.00, 15.00)	1.668	0.002

2. 28 d 存活率比较: EEN 组存活 28 例, DEN 组存活 33 例, EEN 组存活率高于 DEN 组 (90.3% vs 68.8%, $P < 0.05$)。

3. 中性粒细胞计数比较: 重复测量方差分析结果表明, 不同时间点与组别间存在交互效应 ($F = 6.013, P = 0.001$)。第 1、3 天 2 组间 NUET 差异无

统计学意义 ($P > 0.05$), 第 7、14 天 2 组间差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 3。随着时间的变化, DEN 组 NUET 呈先升高后下降的趋势, 不同时间点间差异无统计学意义 ($F = 1.694, P = 0.170$); EEN 组 NUET 呈逐步下降的趋势, 不同时间点间差异有统计学意义 ($F = 7.101, P < 0.001$), 见表 3、图 1。

表 3 NUET 的 4 个不同时间点重复测量方差分析 ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

分组	例数	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天	总体	F 值	P 值
EEN 组	31	13.30 ± 8.63	9.84 ± 5.91	8.89 ± 5.72	6.14 ± 3.22	9.54 ± 6.62	7.101	<0.001
DEN 组	48	9.85 ± 7.07	10.53 ± 5.58	11.67 ± 4.74	9.40 ± 2.73	10.37 ± 5.29	1.694	0.170
总体		11.23 ± 7.86	10.18 ± 5.67	10.55 ± 5.32	8.11 ± 3.35	10.05 ± 5.85	7.561 [*]	<0.001 [*]
F 值		-1.927	0.530	2.347	4.822	0.864 [*]	6.013 [#]	0.001 [#]
P 值		0.058	0.598	0.022	<0.001	0.360 [*]	6.013 [#]	0.001 [#]

注: # 表示交互效应结果; * 表示主效应结果

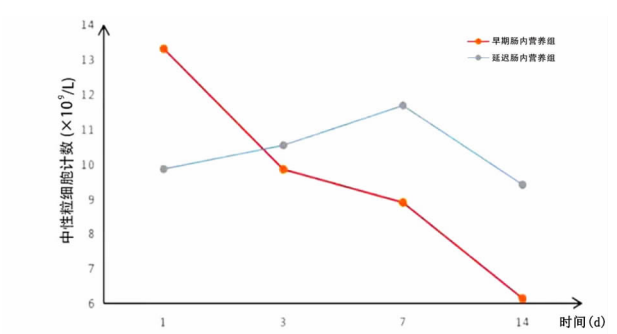


图 1 分组与时间的交互轮廓图 (满足球形检验 $\chi^2 = 4.716, P = 0.452$)

讨论

EEN 能降低感染的发生率, Th17/Treg 细胞和 IL-23/IL-17 轴的失衡已被证实与脓毒症和各种炎症性疾病有关。EEN 可以降低 Th17 淋巴细胞百分比、Th17/Treg 细胞比率、血清 IL-17、IL-23 和 IL-6 水平, 抑制脓毒症免疫过度激活, 可以调节炎症反应, 改善免疫功能障碍, 降低危重患者的感染率^[14]。脓毒性休克患者由于缺乏食物对胃肠道的刺激, 肠黏膜容易出现萎缩, 造成肠黏膜通透性增加, 进而促进肠道细菌和内毒素移位^[15]。脓毒性休克患者常常处于应激状态, 机体能量消耗大, 常常处在负氮平衡, 容易导致营养不良和严重的生理功能紊乱。EEN 可有效保持肠道黏膜细胞完整的结构与良好的功能, 确保胃肠道固有菌群的正常生长, 在同样热量和能量的治疗下, 可保证营养恢复与氮潴留, 从而改善脓毒症及脓毒性休克患者的预后, 降低 28 d 死亡率。

本文中 EEN 组 ICU 住院天数较 DEN 组长, 这可能是因为 EEN 组患者存活率高于 DEN 组, 所以需要更长的治疗时间。血清 PCT 和 HBP 均为脓毒症诊断中的敏感标志物^[16]。本研究显示 2 组间血清 PCT 差值有统计学意义, HBP 差值却无统计学意义, 可能是由于选取的患者均为脓毒性休克患者, 伴随疾病的进展, 机体功能下降, 白细胞内合成 HBP 减少, HBP 被大量消耗, 从而降低了 HBP 水平, 导致 2 组间 HBP 差值相近, 无统计学意义。

2018 年在柳叶刀上发表的 1 篇 NUTRIREA-2 试验发现, 对于休克的危重患者 (2/3 为脓毒性休克患者), EEN 并未降低休克患者的死亡率或继发感染的风险, 反而导致肠内营养组发生呕吐、腹泻、肠缺血、结肠假性梗阻等消化系统并发症的风险更大^[17]。这可能与该试验 EEN 组早期将大剂量肠内营养引入有关。Van 等^[18]研究表明, 充分的早期营养支持可能通过抑制自噬在临床环境中产生有害影响。研究表明每日能量摄入的增加可降低住院死亡率。Hung 等^[19]的一项前瞻性研究纳入了 151 例脓毒症患者, 发现营养摄入不足的脓毒症患者尽管免疫功能正常, 但预后较差且低能量组的 SOFA 得分高于高能量组。但该试验纳入的患者数量很少 (低能量 16 例, 高能量组 69 例)。每日蛋白质摄入量的增加也可降低住院死亡率, Bendavid 等^[20]报道危重患者的早期蛋白质供应可能与生存率的提高有关, 即使在调整混杂因素后也是如此。Weijs 等^[21]的一项单中心队列研究也表明, ICU 患者在住院期间每日蛋白质摄入量有所改善, 在出院后的 3 个月内死亡率降低。这 2 项研究中, 脓毒症患者仅分别占研

究人群的 17% 和 21%。美国肠外和肠内营养学会重症监护医学会指南推荐,对于危重脓毒症患者,在最初尝试营养喂养后的第 1 周增加能量。欧洲临床营养与代谢学会指南推荐危重脓毒症患者低热量营养水平为 25%。今后的研究中将进一步探索肠内营养的最适剂量。

参 考 文 献

1 Dugar S,Choudhary C,Duggal A.Sepsis and septic shock:Guideline-based management[J]. Cleve Clin J Med,2020,87(1):53-64.

2 Liu Y,Yao Y,Yu M,et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China;a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infectious Diseases,2022,22(1):564.

3 Daniel M,Bedoui Y,Vagner D,et al. Pathophysiology of sepsis and genesis of septic shock:the critical role of mesenchymal stem cells (MSCs)[J]. Int J Mol Sci,2022,23(16).

4 王娜,王丰容,李俊玉,等.急性胃肠道损伤分级联合序贯器官衰竭评分对脓毒症患者 28 天预后评估价值[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(1):12-16.

5 Wozniak H,Beckmann TS,Frohlich L,et al. The central and biodynamic role of gut microbiota in critically ill patients[J]. Crit Care, 2022,26(1):250.

6 刘正才,杨西胜.脓毒症营养支持治疗策略[J]. 中华消化外科杂志,2019,18(10):920-923.

7 Patel JJ,Shukla A,Heyland DK. Enteral nutrition in septic shock;a pathophysiologic conundrum[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr,2021, 45(S2):74-78.

8 Schorghuber M,Fruhwald S. Effects of enteral nutrition on gastrointestinal function in patients who are critically ill[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2018,3(4):281-287.

9 Heyland DK,Ortiz A,Stoppe C,et al. Incidence, Risk factors, and clinical consequence of enteral feeding intolerance in the mechanically ventilated critically ill:an analysis of a multicenter, multiyear database[J]. Crit Care Med,2021,49(1):49-59.

10 Park WM,Gloviczki P,Cherry KJ,et al. Contemporary management of

acute mesenteric ischemia:Factors associated with survival[J]. J Vasc Surg,2002,35(3):445-452.

11 Xie J,Wang H,Kang Y,et al. The epidemiology of sepsis in chinese ICUs;a national cross-sectional survey[J]. Crit Care Med,2020,48(3):e209-e218.

12 Barash M,Patel JJ. Gut luminal and clinical benefits of early enteral nutrition in shock[J]. Current Surgery Reports,2019,7(10).

13 Fuentes PP,Martinez G,Vernooij RW,et al. Early enteral nutrition (within 48 hours) versus delayed enteral nutrition (after 48 hours) with or without supplemental parenteral nutrition in critically ill adults[J]. Cochrane Database Syst Rev,2019,2019(10).

14 Sun JK,Zhang WH,Chen WX,et al. Effects of early enteral nutrition on Th17/Treg cells and IL-23/IL-17 in septic patients[J]. World J Gastroenterol,2019,25(22):2799-2808.

15 Jiang Y,Hu B,Zhang S,et al. Effects of early enteral nutrition on the prognosis of patients with sepsis: secondary analysis of acute gastrointestinal injury study[J]. Ann Palliat Med,2020,9(6):3793-3801.

16 魏锋,宫小慧,董海涛,等.血清降钙素原水平对严重脓毒症患者病情及预后价值分析[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(1):69-88.

17 Reignier J,Boisrame-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.

18 Van Dyck L,Casaer MP,Gunst J. Autophagy and its implications against early full nutrition support in critical illness[J]. Nutr Clin Pract,2018,33(3):339-347.

19 Hung KY,Chen YM,Wang CC,et al. Insufficient nutrition and mortality risk in septic patients admitted to ICUwith a focus on immune dysfunction[J]. Nutrients,2019,11(2).

20 Bendavid I,Zusman O,Kagan I,et al. Early administration of protein in critically ill patients;a retrospective cohort study[J]. Nutrients, 2019,11(1).

21 Weijs P,Mogensen KM,Rawn JD,et al. Protein intake nutritional status and outcomes in ICU survivors;a single center cohort study[J]. J Clin Med,2019,8(1).

(2023-02-13 收稿 2024-11-27 修回)

《内科急危重症杂志》重要通知

近期有不法分子假借编辑部名义进行违法行为,若您收到任何要求添加私人账号的电话或短信,请务必不要相信!有任何疑问请与官方邮箱:nkjwzzzz@163.com 或官方电话:027-69378378 联系。

目前,本刊联系方式仅为邮箱和电话,其余均为诈骗,请勿相信!

《内科急危重症杂志》编辑部