

急性胰腺炎的营养支持治疗研究进展

朱永建 舒建昌 陈健鑫 黄海锋



通讯作者简介:舒建昌, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师; 暨南大学医学院附属广州红十字会医院消化内科教授、主任医师, 任该院副院长, 消化内科学术带头人, 澳大利亚查尔斯特大学客座教授, 广州市红十字会医院优秀科技人才, 广州市卫生局管理优秀科技人才。兼任广东省医学会肝病学会副主任委员、广州市医学会消化系病学会主任委员、广州市医学会肝病学会副主任委员、广州市医学会常务理事、广东省医学会消化系病学会常委、广东省医学会消化系病学会疾病营养支持学组组长、广东省医学会内科学分会常委、广东省医师协会消化专科工作委员会委员、广东省中西医结合学会脾胃消化病专业委员会常委、中国医药信息专业委员会常务理事、广州市干部医疗保健专家组成员、广东省医学会医院质量管理与评价分会委员、广东省医院管理评价质控中心资深专家。从事临床工作多年, 现主要从事消化系统疾病的医疗、教学及科研工作, 对消化系统疑难危重病例有丰富的临床经验, 专业特长为肝病诊治、消化病的内镜诊治及酸相关性疾病。研究领域以肝病的诊治为主, 其中以肝纤维化的早期诊治为重点。承担省部级课题 8 项, 厅、局级科研课题 12 项, 其它课题 9 项, 参加国家、省、市及厅、局级科研课题共 8 项, 主编专著 1 部, 参编专著 5 部, 发表论文 140 余篇。获广州市科技进步奖 1 项, 获国家专利 2 项。

【摘要】 急性胰腺炎可以严重影响机体代谢, 进而出现急性营养不良, 且营养不良又是影响危重患者预后的独立危险因素。越来越多的证据表明营养支持在急性胰腺炎综合治疗中具有重要意义。急性胰腺炎的营养支持观念也从简单的“营养支持”上升到“营养治疗”的高度。因此, 各方围绕急性胰腺炎营养支持治疗的供给途径、肠内营养给予时机及方式和肠内营养成分等方面进行了广泛研究。该文对急性胰腺炎的营养支持治疗的有关进展进行综述。

【关键词】 急性胰腺炎; 营养支持治疗; 研究进展; 综述

Research progress on nutrition support therapy for acute pancreatitis Zhu Yongjian, Shu Jianchang, Chen Jianxin, Huang Haifeng. Department of Gastroenterology, Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Medical College of Jinan University, Guangzhou 510220, China

Corresponding author, Shu Jianchang, E-mail: shujc0328@163.com

【Abstract】 Acute pancreatitis can severely affect the metabolism of the body, thereby leading to acute malnutrition. Malnutrition is also an independent risk factor for predicting clinical prognosis of critically ill patients. Increasing evidence has demonstrated that nutrition support plays a significant role in the comprehensive treatment of acute pancreatitis. The concept of nutrition support has been upgraded from “nutrition support” to “nutrition therapy”. Consequently, extensive studies have been conducted to analyze the route of supply, timing and approach of enteral nutrition and composition of enteral nutrition. In this article, research progress on the nutrition support therapy for acute pancreatitis was summarized.

【Key words】 Acute pancreatitis; Nutrition support therapy; Research progress; Review

急性胰腺炎 (AP) 是指多种病因引起的胰酶激活, 继以胰腺局部炎症反应为主要特征, 伴或

不伴有其他器官功能改变的疾病。临床上, 20% ~ 30% 患者病情凶险, 总体病死率为 5% ~

10%^[1]。AP 的能量代谢呈现出高分解、高代谢状态,其中蛋白质的分解代谢可增加 80%,患者很快出现严重的负氮平衡和低蛋白血症;葡萄糖耐受性由于胰岛内分泌功能的破坏和胰岛素抵抗,可减弱 40%~50%,导致大部分患者出现高血糖;在脂质代谢上由于糖类代谢的紊乱,机体脂肪分解增加,引起高脂血症,而严重的高脂血症又是 AP 的一大病因;重症患者往往还存在电解质、微量元素和维生素的代谢紊乱,如低钙血症等,由此引起免疫功能紊乱、败血症及伤口愈合迟缓等^[2]。由于 AP 患者急性营养不良多见,且营养不良是影响危重患者预后的独立危险因素,因此营养支持成为了 AP 综合治疗的重要一环。AP 的发病机制复杂,目前尚未完全阐明,而关于 AP 的营养支持治疗的相关研究更亟待加强、深入,本文就目前 AP 营养支持治疗的有关进展综述如下。

一、AP 的分型与营养支持

AP 分为轻度 AP(MAP)、中度 AP(MSAP)、重度 AP(SAP),准确的分型对患者采取适宜治疗非常重要。目前普遍认为,MAP、MSAP 由于没有胰腺出血坏死,局部炎症反应较轻,消化功能正常,一般不需营养支持,而 SAP 需要营养支持治疗;故本综述重点讨论 SAP 的营养支持治疗。

SAP 分期与代谢的关系:SAP 全病程大体可以分为三期:“急性反应期、全身感染期、残余感染期”,每期的机体代谢均有各自的特点,总的来看 SAP 的营养状态呈现出消耗性^[3]。在“急性反应期”不应逆转患者的高分解代谢,而是以纠正高糖血症、高脂血症、低蛋白血症、低钙血症和低镁血症等为主。在“全身感染期”往往合并感染,此期除严重的代谢紊乱外,还同时存在不同程度的脏器功能不全,以高代谢、高分解为突出特点,低蛋白血症更加严重,但高糖血症、高脂血症、低血钙较急性期轻。“残余感染期”在经历长期的高消耗后出现全身营养不良,但机体对外源性营养物的耐受性提高,此期应增加供应营养物质,使合成大于分解,是逆转负氮平衡、促进器官功能恢复的关键阶段;根据各期代谢特点,给予合适的营养支持治疗非常关键,营养支持治疗策略的目标在于减轻或预防器官损害和治疗并发症^[4]。

二、AP 营养支持新理念:“营养支持”向“营养治疗”变迁

近年来随着重症医学的相关病理生理和营养支持学的深入研究,对于 SAP 营养支持的认识亦提升到了一个新的高度,对重症患者的临床营养支持,其目的已从单纯的“供给细胞代谢所需要的能量与营养底物,维持组织器官结构与功能”,拓展到“调控应激状态下的高分解代谢,改善机体的免疫状态和保护器官功能”等,即由“营养支持”向“营养治疗”变迁^[5]。SAP 存在高分解、高代谢状态,长期的营养不良会增加患者死亡率,给予适当的营养治疗可以纠正代谢失衡、增强机体抵抗力、促进组织修复和减低器官负担、改善患者的一般状况、促进疾病的痊愈,营养治疗应成为病人综合治疗的一个组成部分,并且与药物、手术等具有同等重要性。

三、“胰腺休息”的新理解

不管是过去还是现在的主流观点,“胰腺休息”都是 AP 的重要治疗原则,主要的作用系在 AP 治疗过程中减少胰腺的刺激,使胰腺保持相对静息状态,从而尽可能缓解炎症的激活。随着对 SAP 研究的深入,曾经依据“胰腺休息”发展而来的对 SAP 患者实施禁食和肠外营养的传统认识与观念逐步被摒弃,肠内营养的应用已经成为专业共识,认为在屈氏韧带以下输注肠内营养可以达到“胰腺休息”的目的,但最新研究表明,任何形式的肠内营养均可刺激胰腺分泌。查阅相关文献,目前尚无前瞻性随机对照研究证实“胰腺休息”的作用。有报道称,肠内营养经鼻胃管途径及经鼻空肠管途径对 SAP 的预后无明显差异,并且经鼻胃管途径更易耐受^[6]。而有研究表明,胰蛋白酶释放减少能减轻胰腺的炎症反应,并使胰腺处于休息状态^[2]。因此有研究认为肠内营养治疗 AP 的机制可能是肠内营养可以减轻对胰腺分泌的刺激、抑制胰蛋白酶的合成速率^[7]。

四、肠内营养优于肠外营养

临床上常用的营养支持包括肠内营养、全肠外营养及联合营养。肠内营养与肠外营养虽在营养供给效能上基本相当,但在 SAP 的治疗上,肠内营养更符合人体生理营养方式,其通过直接为肠道黏膜提供营养物质,可更好地预防肠道黏膜萎缩、改善和维持肠道机械、生物及免疫屏障

功能,从而减少肠道细菌及内毒素易位,缓解急性期炎症反应,减少感染发生率,保护相关脏器功能;且营养物质经门静脉系统转运至肝脏,更符合生理状态下肝脏的蛋白质合成和代谢,促进氮质平衡的恢复,明显改善 SAP 患者的营养状态,最终可减少患者病死率、感染率,减少器官衰竭、手术干预的几率,并可降低治疗费用、缩短住院时间等,甚至可促进肠梗阻恢复^[8-9]。迄今为止,各大指南均推荐肠内营养,而联合营养则是在肠内营养不能满足需求时可考虑给予肠外营养,亦可使并发症发生率、病死率降低^[1,10-13]。

五、尽早启动肠内营养

有研究认为早期肠内营养在减少坏死、感染及降低死亡率上优于延迟肠内营养,目前各大指南共识均推荐早期给予肠内营养^[14]。但临床上对“早期”的概念理解不一,因此对肠内营养开始的时间节点仍存在争议。过早行肠内营养,不仅易发生严重的腹胀症状,刺激胰腺外分泌,而且难以消化吸收,加重肠道损害,增加肠道细菌和毒素的移位,加重 AP 病情^[15]。目前国内外有大量的关于 SAP 的肠内营养启动时间的临床研究,陈明^[16]根据肠内营养开始的时机将 SAP 患者划分为 48~60 h 和 60~72 h 两组,结果显示,早期行肠内营养支持的治疗组在短时期内对病情的改善明显优于略延迟行肠内营养支持的治疗组,而且缩短了患者由肠外营养+肠内营养过渡到肠内营养的时间以及肠道功能恢复时间和住院时间。在 48 h 内实施肠内营养亦能够改善患者的免疫功能,从而减低感染发生率^[17]。Li 等^[18]进行了一项纳入 11 个研究的荟萃分析表明,在入院后 48 h 内给予肠内营养治疗的 AP 患者在住院时间、各类并发症发生率及病死率等方面,早期肠内营养均有明显优势。Bakker 等^[19]纳入 8 个随机试验共 165 个个体的荟萃分析以 24 h 为节点比较两组的复合终点发生率,结果表明,24 h 内给予肠内营养比 24 h 后给予肠内营养复合终点发生率从 45% 降低到 19% ($OR = 0.44$, 95% $CI = 0.20 \sim 0.96$),其中的器官衰竭率从 42% 下降至 16% ($OR = 0.42$, 95% $CI = 0.19 \sim 0.94$)。可见各研究得出的结论尚不完全一致,就 SAP 而言,目前普遍认为应在入院后 48 h 内给予肠内营养^[20]。

六、肠内营养途径或方式

肠内营养途径或方式有口服和经导管输入两种,其中经导管输入包括鼻胃管、鼻十二指肠管、鼻空肠管和胃空肠造瘘管等途径。在轻症的 AP,直接经口摄食,且在最初时即给予完全的固态饮食,被认为在 MAP 中不仅安全而且有更好的临床结局^[21-22]。以往在 SAP 的治疗中多提倡使用鼻空肠营养管输注肠内营养,认为将营养管置于距屈氏韧带 40 cm 以下的空肠,可以确保不会启动胰腺的分泌,避免腹痛复发,但经鼻空肠营养管进食除操作难度大、步骤繁琐和患者难以耐受外,还有诸多的并发症。有研究表明经鼻胃管途径的肠内营养的疗效与经鼻空肠管途径的相比,两者在死亡风险、感染、腹痛恶化、腹泻、管位移、手术干预、喂养不耐受、达到能量平衡方面没有明显差异,因此经鼻胃管途径喂养被认为有效并具有良好的耐受性,并且前者更经济和更易操作。而 Bakker 等^[23]研究则发现,经鼻肠管和经口摄食两种方式在感染发生率、病死率上无统计学意义(分别为 25% 和 26%, $P = 0.87$; 11% 和 7%, $P = 0.33$)。刘云峰等^[24]则比较了经口进食和经鼻空肠管行肠内营养的疗效及相关并发症发生率,结果表明经鼻空肠管途径对 SAP 的预后并不优于早期经口进食途径,且肠内营养相关并发症发生率还高于经口进食组。除此之外,尚有指南认为,经鼻空肠管与经鼻胃管在 AP 治疗上有相似的效果,且后者有更好的耐受性,故推荐在不能行鼻空肠管时可给予鼻胃管行替代治疗^[12]。

综上所述,考虑到经口摄食方案可能仍需更多的高质量研究支持,目前 SAP 营养支持中少有推荐;临床上由于鼻空肠管实施难度大,导致早期肠内营养的执行率较低,鉴于经胃的肠内营养支持方案相较于经空肠的肠内营养支持不仅安全而且有更好的耐受性,故认为在不能经鼻空肠管行营养支持治疗时,经胃途径的营养支持治疗方式亦为一个可选的方案。

七、肠内营养制剂

目前的肠内营养制剂一般包括氨基酸型及短肽型肠内营养制剂(要素型)和整蛋白型肠内营养制剂(非要素型);由于要素型肠内营养,对消化液依赖少,对消化系统刺激及造成的负担小,粪便形成少,适用于 SAP 患者;市面上现

已有多种要素型肠内营养制剂,应根据 SAP 的病理生理特点进行选用。近几年治疗性质的肠内营养即“免疫营养”开始成为研究热点,这些特殊营养素包括:含双歧杆菌和乳酸杆菌的生态免疫营养素、谷氨酰胺、 ω -3 脂肪酸、膳食纤维等,但目前给予免疫调节物质的临床证据仍不充分,指南少有提及,甚至直接指出其与常规营养制剂无明显差异^[12]。故含特殊营养素的肠内营养不作为常规推荐,尚需进一步观察、研究,因篇幅所限在此仅讨论研究较多的微生态制剂及谷氨酰胺。

生态免疫营养素:一般来说,研究认为微生态制剂中的有益菌在肠黏膜表面形成生态保护层,可加强肠道屏障功能,并可对致病菌的生长起抑制作用,减少致病菌的菌量,还可激活吞噬细胞功能、促进肠蠕动^[25-26]。Huang 等^[27]用双歧杆菌三联活菌辅助治疗 AP 患者,结果表明其不仅可以从一定程度上提高临床疗效,还可以减少传统治疗的不良反应;但在另一个多中心随机、双盲、安慰剂对照试验中,SAP 高危患者使用益生菌不仅没有减少感染性并发症的风险,且会增加死亡率的风险^[28]。因各研究间主要的结论分歧较大,尚需高质量研究进一步明确,目前对 AP 患者是否应该常规使用益生菌治疗仍存争议。

谷氨酰胺是肠黏膜细胞与免疫细胞等的重要能源物质,有研究表明 AP 患者机体组织对谷氨酰胺需要量增加,超过体内合成量,因此存在谷氨酰胺的相对缺乏,增加食物中谷氨酰胺的含量,能够增强肠黏膜的防御功能,促进肠黏膜细胞的生长与防止细菌易位,还可改善临床症状及抑制炎症反应^[29]。一项纳入 12 个 RCT 研究共 505 位 AP 患者的荟萃分析显示,对 AP 患者补充谷氨酰胺可显著减少病死率和总感染并发症。但该特殊营养素对住院时长的影响却不明显,Asrani 等^[30]对这 505 例 AP 患者分成肠外营养组及肠内营养组 2 组进行亚组分析,亚组分析显示上诉有益影响系来自接受肠外营养的患者而非接受肠内营养患者,但肠外营养的角色对于 AP 来说是第二位的,因此 Asrani 等建议,对于接受肠内营养的 AP 患者,谷氨酰胺并不需要使用,若患者不能耐受肠内营养而接受肠外营养时可静脉使用谷氨酰胺。目前对谷氨酰胺的应用仍待明确,

尚需更多高质量 RCT 试验进一步观察、研究。

八、小 结

综上所述,临床营养支持治疗是 AP 综合治疗的重要一环,随着对 AP 发病机制及代谢状态的进一步研究,AP 的营养支持已经上升到营养治疗的高度,现今无论在理论还是技术上都取得了很大的进展,但仍缺少多中心、大样本、随机对照试验研究,结论可能局限,因此应积极推进机构间合作,进行高质量研究以进一步验证营养支持治疗在 AP 中的应用。

参 考 文 献

- [1] 王兴鹏,李兆申,袁耀宗,杜奕奇,曾悦.中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海).中华胰腺病杂志,2013,13(2):73-78.
- [2] 费改顺,贾正平.急性胰腺炎营养支持研究进展.西北国防医学杂志,2015,36(7):462-465.
- [3] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.重症急性胰腺炎诊治指南.中华外科杂志,2007,45(11):727-729.
- [4] Krishnan K. Nutritional management of acute pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol, 2017, 33(2):102-106.
- [5] 张艳.浅析临床营养支持策略的变迁.中国保健营养(下旬刊),2013,23(8):4325-4325.
- [6] Jiang K, Chen XZ, Xia Q, Tang WF, Wang L. Early nasogastric enteral nutrition for severe acute pancreatitis: a systematic review. World J Gastroenterol, 2007, 13(39):5223-60.
- [7] O'Keefe SJ, McClave SA. Feeding the injured pancreas. Gastroenterology, 2005, 129(3):1129-1130.
- [8] 周祥慧,何继东,邱雄,陈欧,刘莉,朱毓江.肠内营养和全胃肠外营养比较在重症急性胰腺炎中应用的系统评价.世界华人消化杂志,2014,22(21):3153-3160.
- [9] Oláh A, Romics L Jr. Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence. World J Gastroenterol, 2014, 20(43):16123-16131.
- [10] 中国医师协会胰腺病学专业委员会.中国急性胰腺炎多学科(MDT)诊治共识意见(草案).中华胰腺病杂志,2015,15(4):217-224.
- [11] Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol, 2013, 108(9):1400-1415; 1416.
- [12] Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadota M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriya S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S24, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015, 22(6):405-432.
- [13] Singh A, Chen M, Li T, Yang XL, Li JZ, Gong JP. Parenteral nutrition combined with enteral nutrition for severe acute pancrea-

- titis. *ISRN Gastroenterol*, 2012, 2012: 791383.
- [14] Wereszczynska-Siemiakowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiakowski A, Dabrowski A. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*, 2013, 42 (4): 640-646.
- [15] 肖帅, 刘龙飞, 孙鑫国, 李峰, 张树友. 不同时机肠内营养对重症急性胰腺炎肠源性感染的影响. *实用医学杂志*, 2013, 29 (1): 45-47.
- [16] 陈明. 重症急性胰腺炎应用肠内营养治疗时机的临床研究. *中国煤炭工业医学杂志*, 2014, 37 (10): 1576-1579.
- [17] Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (6): 917-922.
- [18] Li JY, Yu T, Chen GC, Yuan YH, Zhong W, Zhao LN, Chen QK. Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e64926.
- [19] Bakker OJ, van Brunshot S, Farre A, Johnson CD, Kalfarentzos F, Louie BE, Oláh A, O'Keefe SJ, Petrov MS, Powell JJ, Besselink MG, van Santvoort HC, Rovers MM2, Gooszen HG. Timing of enteral nutrition in acute pancreatitis: meta-analysis of individuals using a single-arm of randomised trials. *Pancreatology*, 2014, 14 (5): 340-346.
- [20] Wu XM, Liao YW, Wang HY, Ji KQ, Li GF, Zang B. When to initialize enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis? A retrospective review in a single institution experience (2003-2013). *Pancreas*, 2015, 44 (3): 507-511.
- [21] Khan S, Ranjha WA, Tariq H, Nawaz H. Efficacy of early oral refeeding in patients of mild acute pancreatitis. *Pak J Med Sci*, 2017, 33 (4): 899-902.
- [22] Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, Franco MB, Gomes CA, Gaburri PD, Zanini A, Chebli JM. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization; results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44 (7): 517-522.
- [23] Bakker OJ, van Brunshot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Bosscha K, Ahmed Ali U, Bouwense S, van Grevenstein WM, Heisterkamp J, Houdijk AP, Jansen JM, Karsten TM, Manusama ER, Nieuwenhuijs VB, Schaapherder AF, van der Schelling GP, Schwartz MP, Spanier BW, Tan A, Vecht J, Weusten BL, Witterman BJ, Akkermans LM, Bruno MJ, Dijkgraaf MG, van Ramshorst B, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 2014, 371 (21): 1983-1993.
- [24] 刘云峰, 高咏梅, 高会斌, 杨婕琳, 崔利军, 韩树池, 陈勇, 王俊利, 张强, 马琴琴. 早期经口进食和鼻空肠营养治疗重症急性胰腺炎价值比较. *河北北方学院学报 (自然科学版)*, 2016, 32 (6): 36-37.
- [25] Mroczynska M, Libudzisz Z. Beta-glucuronidase and beta-glucosidase activity of *Lactobacillus* and *Enterococcus* isolated from human feces. *Pol J Microbiol*, 2010, 59 (4): 265-269.
- [26] 谢凤梅, 张海蓉. 益生菌治疗重症急性胰腺炎的研究现状. *世界华人消化杂志*, 2014, 22 (22): 3232-3238.
- [27] 黄仕尧. 双歧杆菌四联活菌片在急性胰腺炎患者肠内营养治疗中的应用效果. *中国当代医药*, 2015, 22 (20): 26-28.
- [28] Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witterman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, 371 (9613): 651-659.
- [29] 赵翠娟, 陈强, 陈吉, 崔宏. 早期肠内营养联合谷氨酰胺在重症急性胰腺炎中的应用. *中国继续医学教育*, 2017, 9 (5): 135-137.
- [30] Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology*, 2013, 13 (5): 468-474.

(收稿日期: 2017-11-06)

(本文编辑: 杨江瑜)