

# 慢性危重症的预测及营养治疗进展

郭焕钢

(石狮市医院重症医学科、临床营养科 福建省泉州市 362700)

摘要: 慢性危重症(CCI)是重症医学发展的产物,分解代谢增加、营养不良、肌肉组织严重减少是其重要特征。严重创伤应激、感染引起MDS C在体内大量蓄积导致的持续炎症-免疫抑制-高分解代谢可能是CCI目前最为接受的病理生理机制。一些指标可以预测CCI的发生。早期积极处理原发病,给予重要器官功能恰当支持、早期康复训练等可防止CCI。合理等营养支持治疗与维护肠道微生态平衡是CCI救治中的关键手段。本文拟对慢性危重症的预测和营养治疗进展进行综述,以期提高CCI的防治水平。

关键词: 慢性危重症 预测 营养治疗 肠道微生态平衡

近年来,随着现代医学特别是重症医学的发展和人口老龄化,新的疾病形式——慢性危重症(chronic critical illness, CCI)患者在全球范围内屡创新高,渐渐受到医学界重视。CCI患者通常有内环境紊乱和持续器官功能障碍,从而引发一系列综合征,如持续性炎症反应、免疫抑制和高分解代谢,并严重危及患者的生命安全<sup>[1,2]</sup>,据统计,国内CCI的患病率(30.7%)明显高于美国流行病学调查结果(7.6%)<sup>[6]</sup>,CCI患者1年内病死率达50%,5年内病死率高达81%~92%<sup>[3]</sup>。CCI患者多长期滞留于重症医学科(intensive care unit, ICU),占用了宝贵的ICU资源,难以获得良好的预后,给患者和家属带来了沉重经济与精神负担及不良结局<sup>[4-6]</sup>,已成为当今重症领域最棘手的问题之一。本文拟对近年来慢性危重症防治进展进行综述,以期相关专业人士参考。

## 1. CCI的诊断与发病机制

CCI目前尚无广泛接受的定义,但通常在两个方面达成共识,即存在持续的器官功能障碍与需要长期的重症监护<sup>[7-9]</sup>。目前对CCI最为权威的诊断标准为佛罗里达标准<sup>[10]</sup>:患者在ICU内停留>14天,合并有持续器官功能障碍。也有学者主张将ICU停留时间缩短到7天,无论是7d还是14d,在ICU内长时间滞留并伴有器官功能障碍的患者即属于慢性危重症。

CCI的病理机制复杂,尚未完全阐明,目前CCI发生过程中骨髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)在体内大量蓄积可能是最为接受的观点。危重症患者在各种损伤打击后刺激MDSCs的增殖,抑制免疫功能,若不能尽快去除病因、保护器官,将导致机体反复感染,并释放大量的DAMP、PAMP等,诱导炎症状态,引起免疫紊乱、细胞器官损伤、分解代谢增加,机体能量供应不足,导致营养不良、肌肉消耗,免疫抑制而反复感染,三种状态相互促进、恶性循环,加速CCI进程及患者的死亡<sup>[11-14]</sup>。此外,危重症病人在经历感染、创伤等应激后胃肠道缺血再灌注,许多临床干预也会加重肠道微生态失调,导致肠道微生态改变以及肠黏膜屏障破坏,使肠道成为导致多器官功能障碍的发动机<sup>[15-16]</sup>。

## 2. CCI的预测指标

预测CCI才能防范未然。有学者推测,以mtDNA为代表的DAMP在CCI患者可能充当着重要角色,mtDNA介导的肠黏膜屏障损伤是继发肠道菌群易位的必要条件,也是CCI发展形成的重要环节。因此,早期识别并有效地阻断肠道菌群易位成为防治CCI的关键<sup>[17]</sup>。近年来常用于肿瘤免疫治疗的程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)是T细胞耗竭的特征性抑制性受体,可做反映免疫抑制的标志物<sup>[18-19]</sup>。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)依赖型去乙酰化酶SIRT2,主要参与脓毒症炎症、代谢反应及免疫调节,在脓毒症进展为PICS中具有一定的预测价值<sup>[20]</sup>。CCI患者白蛋白和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平降低,尿3-甲基组氨酸与肌酐比值升高,ICU入院监测的细胞因子和蛋白质生物标志物可作为CCI的标志<sup>[21,22]</sup>。肌红蛋白(Mb)升高是脓毒症相关CCI患者28d内死亡的独立危险因素,可作为预测脓毒症相关CCI患者预后指标之一<sup>[23]</sup>。另外,有研究表明,改良版危重症营养风险(mNUTRIC)评分对老年脓毒症患者CCI的发生具有预测价值<sup>[24]</sup>。

## 3. CCI的防治

3.1 CCI主要的临床特征有:感染的易感性增加、呼吸衰竭、肾功能不全、神经肌肉功能障碍、神经-内分泌异常、营养不良(体

成分改变、体重下降、伤口愈合不良、骨吸收增加)、长期卧床等<sup>[25]</sup>。针对CCI病理生理机制及临床特征,早期采取以控制感染为核心的综合措施、防重于治、多学科诊疗,合理应用抗菌药物、控制好血糖、重要器官功能支持、早期康复训练等。除此之外,将危重患者液体治疗精准化,避免了多重打击,优化呼吸机撤机的降阶梯措施<sup>[26]</sup>,CRRT快上快下,感染源控制措施后尽早停用抗菌药物,合理选择营养治疗方式,适时停镇静镇痛,尽早撤除器官功能支持手段,可有效阻止病程迁延,防治CCI<sup>[27]</sup>。以下几种措施可尝试用于减轻全身炎症反应:①乌司他丁;②一些中药制剂,如血必净注射液<sup>[28]</sup>、四君子汤等传统中药<sup>[29]</sup>;③血液净化治疗可以清除血液中的部分炎症介质,在恢复免疫稳态中也有一定地位<sup>[30]</sup>。GM-CSF、干扰素 $\gamma$ 、胸腺素 $\alpha 1$ 、其他免疫治疗如IL-7、IL-1受体相关激酶4抑制剂、PD-1抑制剂等这些免疫制剂有助于改善重症患者的免疫功能,缩短机械通气时间和住院时间,提高生存率<sup>[32,31-33]</sup>。目前上述药物虽未在临床上得到广泛应用,这些结果提示免疫治疗可能成为治疗CCI的关键方法。

3.3 合理的营养支持治疗不仅能改善CCI患者营养不良,而且有利于减少并发症,进而加速康复、改善预后,缩短患者ICU住院时间,降低病死率。CCI营养支持治疗的主要策略是:提供充足能量,强化蛋白质供给,纠正负氮平衡和抑制分解代谢。2019年的欧洲营养实践指南推荐重症患者后ICU阶段的能量摄入应为公式预测值的125%或间接测热法测定的125%或 $30\text{kJ}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ <sup>[34]</sup>,重症患者在后ICU阶段的蛋白质摄入量应为 $1.5\sim 2.5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。选择蛋白质/热量比例高的营养制剂,高蛋白补充剂已经被证明是有效的,以往国际上各大营养指南推荐,危重症患者早期蛋白质摄入量应 $\geq 1.2\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,但近年来对危重症患者蛋白质供给量有所提高<sup>[35-37]</sup>。由于CCI患者同样处于高分解代谢状态,一般认为蛋白质供给量应至少 $1.5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,以纠正负氮平衡和应对高分解代谢状态<sup>[38]</sup>。选择支链氨基酸促进合成代谢,使用免疫调节剂( $\omega-3$ 多不饱和脂肪、酸精氨酸、亮氨酸、谷氨酰胺)遏制免疫抑制和炎症反应,补充微营养素(维生素和微量元素)应对其摄入减少和消耗增加,促进合成代谢及抗分解代谢的制剂,维护肠道微生态平衡。

3.3.1 CCI患者除了营养不良,免疫抑制或低下亦是其重要的特征,因此,具有营养与免疫双重作用的物质有其应用的理论基础。免疫调节剂:① $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸:SPMs是一种纯化的鱼油,可以促进异常炎症级联的分解,SPMs在减轻持久性免疫抑制、炎症和分解代谢的CCI患者方面具有发展前景,其最终目标是重新获得肌肉质量,增加康复的可能性,并在出院后恢复基本功能/独立性<sup>[39]</sup>。一项纳入721例患者的Meta分析表明,肠外营养中添加 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸可以减少脓毒症患者的28d病死率,缩短ICU的住院时间<sup>[40]</sup>。Muga等<sup>[41]</sup>认为 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸也可以增加机体抗氧化及抗炎能力,进而使得CCI患者获益。2019年ESPEN指南建议危重症患者可使用含鱼油的肠内营养制剂,但不建议常规大剂量应用<sup>[42]</sup>。②精氨酸:精氨酸的补充可以促进淋巴细胞活化、增殖、分化与成熟,在调节免疫中发挥着重要作用,其代谢转变为多聚胺和脯氨酸,还可以增强蛋白质合成代谢、促进伤口愈合<sup>[43]</sup>。③亮氨酸:有研究表明,补充亮氨酸可通过刺激MTOR通路来提高肿瘤及老年患者肌肉蛋白的合成。因此,添加亮氨酸或支链氨基酸可能对

病理生理类似多 PICS 患者有益<sup>[44]</sup>。④谷氨酰胺 (glutamine, Gln) : Gln 是小肠上皮细胞和淋巴细胞的重要能源物质, CCI 患者由于分解代谢增加, 细胞内 Gln 会迅速耗尽, 危重患者早期补充肠内 Gln 可导致肠通透性下降, 对降低 ICU 患者感染并发症发生率和降低住院时间的具有一定作用<sup>[45]</sup>。近来也出现一些与前期研究结果互相矛盾的报道<sup>[46]</sup>, 包括 2016 年 ASPEN、2017 年 ESPEN 指南仅围手术期外科重症患者、严重烧伤病人推荐应用<sup>[47]</sup>。因此, 补充 Gln 是否对 CCI 患者的预后有益, 还有待高质量的临床研究进一步证实。

综上所述, CCI 患病率在全球范围内日益增高, 分解代谢增加、营养不良、肌肉组织严重减少是其重要特征。严重创伤应激、感染引起 MDSC 在体内大量蓄积导致的持续炎症-免疫抑制-高分解代谢可能是 CCI 目前最广为接受的病理生理机制。一些指标可以预测 CCI 的发生。早期积极处理原发病, 给予重要器官功能恰当支持、早期康复训练等可防止 CCI。合理营养支持治疗与维护肠道微生态平衡是 CCI 防治中的关键手段, 可以提高生存质量。保证摄入足量的热量与蛋白质, 免疫营养物质和促合成代谢的相关制剂有其应用的前景, 微营养素和合生元的补充可能有一定的作用。目前 CCI 患者疗效仍欠佳, 早期预防尤为重要, 针对 CCI 营养治疗的高质量文献相对较少, 存在较大的研究空间。

#### 参考文献:

[1] P. A. Efron, A. M. Mohr, A. Bihorac et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery[J]. *Surgery*, 2018. 164( 2):178 - 184.

[2] F. P. Aguiar, G. A. Westphal, M. M. Dadam, et al. Characteristics and predictors of chronic critical illness in the intensive care unit[J]. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 2019,31(4): 511 - 520.

[3] Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, et al. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study [J]. *Crit Care*, 2007,11(3):R55.

[4] Kahn JM, Le T, Angus DC, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States [J]. *Crit Care Med*, 2015,43(2):282-287.

[5] Iwashyna TJ, Hodgson CL, Pilcher D, et al. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4 (7): 566-573.

[6] Gardner AK, Ghita GL, Wang Z, et al. The development of chronic critical illness determines physical function, quality of life, and long-term survival among early survivors of sepsis in surgical ICUs [J]. *Crit Care Med*, 2019,47 (4):566-573.

[7] R. Moron, J. Galvez, M. Colmenero, et al. Importance of the microbiome in critically ill patients: role of nutrition[J]. *Nutrients*, 2019,11(12): 3002 - 3012.

[8] J. Wernerman, K. B. Christopher, D. Annane et al. Metabolic support in the critically ill: a consensus of 19[J]. *Critical Care*, 2019, 23(1):318 - 327.