

- [24] Christe A, Lin MC, Yen AC, et al. CT patterns of fungal pulmonary infections of the lung: comparison of standard-dose and simulated low-dose CT[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(10):2860-2866.
- [25] Sugi K, Kobayashi S, Sudou M, et al. Long-term prognosis of video-assisted limited surgery for early lung cancer [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(2):456-460.
- [26] Park JH, Lee KS, Kim JH, et al. Malignant pure pulmonary ground-glass opacity nodules: prognostic implications[J]. *Korean J Radiol*, 2009, 10(1):12-20.
- [27] Miao XH, Yao YW, Yuan DM, et al. Prognostic value of the ratio of ground glass opacity on computed tomography in small lung adenocarcinoma: A meta-analysis [J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4(3):265-271.
- [28] Naidich DP, Bankier AA, Macmahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the fleischner society[J]. *Radiology*, 2013, 266(1):304-317.
- (收稿日期:2014-03-22 修回日期:2014-09-02)
- 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.36.042

脑创伤营养支持治疗的研究进展

张雷综述,梁平[△]审核

(重庆医科大学附属儿童医院神经外科 400014)

关键词:脑创伤;营养支持;研究进展;代谢

中图分类号:R651.1+5

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)36-4968-03

脑创伤后机体处于高代谢、高分解状态,此时充足的营养支持对于改善患者的临床预后至关重要。然而脑创伤后营养支持的时间、途径、配方等选择不恰当,则可能引起营养支持相关的并发症或加重继发性脑损伤。本文将就脑创伤与机体代谢的相互影响及其营养支持治疗的研究进展进行综述。

1 脑创伤与机体代谢的相互影响

1.1 糖代谢 大脑是一个高耗能的器官,脑质量仅占体质量的 2%~3%,却消耗了机体总能量的 20%,其中 85%~95% 由葡萄糖氧化得来,因此脑创伤后维持稳定的血糖对于减轻继发性脑损伤有重要意义。急性期高血糖和慢性期低血糖是脑创伤的重要特点,其均与病死率增加相关^[1]。严重脑创伤患者入院后前 10 d 内高血糖(血糖大于或等于 11.1 mmol/L)和低血糖(血糖小于或等于 4.4 mmol/L)的发生率分别为 65% 和 48%^[2]。严重高血糖可加重脑创伤后急性期的无氧代谢及糖酵解,导致乳酸酸中毒,通过削弱血脑屏障、脑水肿、氧化应激等机制造成继发性脑损伤;而低血糖可导致脑组织能量代谢障碍、脑皮质扩散性除极化(大脑皮层神经元扩散性去极化可导致皮层电活动抑制,引起脑组织功能障碍),进一步导致脑组织结构 and 功能的损害。近期 Xing 等^[3] 研究发现脑创伤后不同脑区域的丙酮酸脱氢酶磷酸酶 mRNA 的表达存在显著差异,故推测脑创伤的机械外力导致的组织破坏、细胞内外离子失衡、三磷酸腺苷缺乏等,可能通过调节丙酮酸脱氢酶磷酸酶的 mRNA 的表达造成脑组织糖代谢障碍。葡萄糖是脑组织的最主要能源物质,多数研究者认为急性脑创伤后维持中度高血糖是必要的,这可以满足机体增加的能量需求^[1],但对于脑创伤后的最佳血糖范围尚未达成共识。Liu-DeRyke 等^[1] 研究表明血糖小于 60 mg/dL 或大于或等于 160 mg/dL 均与脑创伤病死率增加有关,但该研究没有排除患者创伤严重程度对预后的影响。Holbein 等^[4] 研究表明脑创伤后维持动脉血糖于 6~8 mmol/L 之间有利于脑组织对葡萄糖的摄取,且不增加无氧酵解。强化胰岛素治疗会显著增加低血糖发生的风险,故脑创伤后推荐采用常规胰岛素治疗即可^[5-6]。

1.2 蛋白质代谢 严重脑创伤后机体的内分泌紊乱、应激反应、胃肠道功能障碍及继发感染等因素可导致机体呈负氮平衡。

蛋白质分解增加和摄入不足可进一步引起免疫功能紊乱、感染率增加、生存率下降,故提供足够的氮源维持氮平衡对于改善预后具有重要意义,但脑创伤患者的氮平衡的个体差异较大,24 h 尿氮分泌量为(18±12) g/d、分解代谢指数为 7.4±13.5,最近研究建议对于创伤患者 2 g·kg⁻¹·d⁻¹ 以上的蛋白摄入量能更有效地维持氮平衡^[7]。蛋白质作为机体的结构和功能物质,其对物质代谢调节作用远大于其在氧化供能方面的意义。Lakshmanan 等^[8] 对创伤脑组织的微量渗析液进行蛋白质组学分析研究发现,有脑组织代谢障碍的患者除乳酸与丙酮酸比值和谷氨酸水平显著高于、葡萄糖水平显著低于无代谢障碍的患者外,其微量渗析液中还包含 13 种特有的蛋白质成分,包括细胞结构蛋白、血液的分解蛋白和少量线粒体的蛋白质,这些蛋白质除参与调节局部各大营养物质的代谢外,还参与损伤组织的修复、氧化应激等过程。张夔鸣等^[9] 对亚低温治疗脑创伤的实验研究在海马组织中发现 13 种差异表达的蛋白质,包括各种酶类、细胞结构蛋白及信号分子等。目前关于这些差异表达的蛋白的临床意义尚有待进一步研究。

1.3 脂代谢 近期有研究发现轻、中、重型颅脑创伤患者的血浆总胆固醇、低密度脂蛋白 C 及载脂蛋白 B 的水平呈逐渐降低的趋势,提示脂代谢可能与脑创伤患者的伤情及预后相关^[10]。相关实验研究表明他汀类调血脂药物可能通过激活蛋白激酶 B、Forkhead 转录因子 1 和 NF-κB 信号途径抑制 caspase-3 的活化 and 细胞凋亡,从而起到诱导血管、神经元和突触生成,达到促进神经功能恢复的作用^[11],其中的相关机制值得进一步深入研究。类脂是神经系统的主要成分之一,脑创伤致神经组织结构破坏,胆固醇及磷脂释放入组织间隙,导致脑脊液中的甘油及胆固醇水平升高。近期 Cartagena 等^[12] 发现脑创伤后脑组织中升高的胆固醇 24S 羟化酶可促进 24S-羟胆固醇的合成,从而强烈抑制脑组织中的 HMG-CoA 合成酶、鲨烯合酶的表达来减少胆固醇的合成,从而维持胆固醇水平的稳定。脑创伤后脂肪酸的调节机制尚不完全明确,但补充 omega-3 脂肪酸可减少促炎细胞因子的释放、降低环氧合酶的活性,特别是二十二碳六烯酸能促进神经元存活、神经元再生、调节炎症级联反应^[13]。

1.4 微量营养素 脑创伤后由于营养供给障碍和高分解代谢,机体对大部分微量营养素的需求量也有所增加。相关的实验研究表明,大多数微量营养素都有不同程度的神经保护作用,如:低剂量维生素 D 联合孕酮可能通过促进脑组织中胶质细胞增加胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 的表达而改善脑创伤后的记忆障碍^[14];叶酸可作为同型半胱氨酸甲基化的辅助因子可能通过减少同型半胱氨酸累积导致的 DNA 链破坏、氧化应激、细胞凋亡等机制减轻脑损伤,促进脑创伤后的早期认知功能的恢复^[15];烟酰胺可维持 MEK-ERK-p90RSK 级联反应的激活状态而保护神经细胞免于缺血性损伤^[16];核黄素可能通过清除氧自由基来减轻脑水肿、减少损伤脑组织体积和胶质细胞 GFAP 的表达,进一步改善认知功能和预后^[17]。锌在脑创伤中的作用有其特殊性,一方面,脑创伤后补充锌可增加内脏蛋白的合成,降低肾上腺质量而减轻应激反应;另一方面,自由锌的过度累积可调节突触后膜谷氨酸受体活性(如:AMPA 受体、NMDA 受体、电压门控钙通道等),导致钙离子内流,引起突触后细胞死亡,即兴奋毒性神经损伤,故推荐每日锌摄入量不超过 40 mg/kg^[18]。

2 营养支持

营养支持可分为肠内营养和肠外营养两种方式。目前认为不能经口正常摄食的神经外科危重昏迷患者,一旦胃肠道功能允许,应该优先考虑肠内营养支持治疗;当有肠内营养相关禁忌证时(如:应激性溃疡、合并消化道损伤等),可以考虑肠外营养,或联合应用肠内、肠外营养。近年还提出了序贯营养支持治疗,即在初期采用肠外营养,再逐渐给予适量低聚配方肠内营养制剂,促进胃肠功能恢复,肠内补充热量不足或出现肠麻痹、肠梗阻时应配合使用肠外营养,逐步过渡到含多种膳食纤维的整蛋白型肠内营养。

2.1 肠内营养

2.1.1 营养支持的时间 2007 年出版的成人严重脑创伤的指南建议在伤后 72 h 内开始肠内营养,在伤后 7 d 内达到所需全部能量。近期 Marcus 等^[19]建议脑创伤患者应在伤后 24 h 内开始肠内营养,并尽可能在第 1 天内就给予所需全部热量。Dhandapani 等^[20]研究表明:脑创伤后 3 d 内达到完全肠内营养的患者,3 个月时预后良好的比例为 80%,而超过 3 d 才达到完全肠内营养的患者预后良好的比例仅为 43%。故脑创伤患者应在病情允许的情况下尽可能早的开始肠内营养,并尽快达到完全肠内营养。

2.1.2 营养配方 国外的相关肠内肠外营养协会关于重症神经病患者的营养支持共识推荐使用整蛋白标准配方肠内营养,热量主要由葡萄糖供应,但应小于 $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;脂肪摄入量为 $0.7 \sim 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;急性期蛋白质摄入量为 $1.3 \sim 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,第 2 周降低为 $1.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,或蛋白质供能占总能量的 20%^[21],但最近研究建议 $\geq 2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 蛋白质摄入量能更有效地维持氮平衡^[7]。肠内营养制剂可分为低聚配方和多聚配方。低聚配方更容易吸收,但渗透压高,容易引起腹泻;而多聚配方渗透压较低,但消化吸收较慢、消化道刺激较大。对于脑创伤患者建议初期可选择短肽配方,然后尽快过渡到整蛋白配方。另外,大量研究表明使用添加益生菌的生态营养配方可调节的脑创伤造成免疫失衡,增强细胞免疫,防止继发感染。除补充宏量营养素外,还需积极补充各种微量营养素及 ω -3 脂肪酸等物质。

2.1.3 喂养方式 对于能经口进食的患者可直接经口喂养,但很多脑创伤患者常处于昏迷状态或有吞咽困难,故目前广泛采用经鼻饲管管饲的方法进行肠内营养,管端可置于胃、十二

指肠、空肠等处,主要用于短期肠内营养支持的患者(<4 周)。经鼻胃管管饲有简便易行、符合生理状态、不需常规 X 线片确认等优点,但返流和误吸的危险较高。鼻十二指肠管或鼻空肠管主要适用于合并有胃或十二指肠损伤或胃肠动力障碍的患者,此法可减少返流或误吸。对于长期昏迷的患者($>4 \sim 6$ 周),可采用经皮内镜胃造口术置管喂养,其并发症包括:造瘘口出血感染、气腹、胃结肠瘘、腹膜炎、固定器植入综合征等,国外报道其总体并发症发生率为 9.4%^[22]。输注方式上可根据患者具体情况选择间歇喂养或 24 h 持续泵入喂养。

2.1.4 能量估计 脑创伤后机体的能量消耗显著增加,累积的负性能量平衡与感染和上消化道出血显著相关,早期提供足够的能量可改善患者的预后^[23],因而对脑创伤患者所需的能量进行准确的估计至关重要。脑创伤后机体的能量需求量除受年龄、体质量、身高、心率等基本参数影响外,还受镇静剂、肌松剂、亚低温治疗、每分钟通气容积及 GCS 评分等因素的影响,因而个体差异较大,难以准确估计。目前临床上用于估计脑创伤患者能量需求的方法可分为间接测热法和公式法,但也有部分研究者采用 $25 \sim 30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 简单快速估计。其中间接测热法被公认为能量估计的金标准,但测量条件及技术要求较高,临床实施较困难;故常采用公式计算基础能量需求量,然后乘以相应的系数的方法对脑创伤患者的能量需求进行估计,临床上所用的公式众多中最常用 Harris-Benedict 公式计算得出基础能量消耗,再乘以 140% 则可满足大部分脑创伤患者的能量需求,或者用计算的基础能量消耗量乘以相应的活动系数(如安静 1.1、烦躁 1.3)得出实际能量需求。

2.1.5 肠内营养常见并发症及防治 肠内营养的主要并发症包括喂养不耐受、吸入性肺炎、腹泻、上消化道出血、腹泻等。其中喂养不耐受的发病率最高(50%~75%),表现为胃残留、呕吐、腹胀等。处理上除减少输入量及减慢输注速度外,Pinto 和 Dickerson 等^[24-25]报道脑创伤高水平胃残留时单用胃复安并不能很好缓解喂养不耐受症状,经胃管联合注入红霉素可改善脑创伤患者的喂养不耐受,并推荐其为治疗脑创伤患者喂养不耐受的一线治疗方案。意识水平低、气管切开插管、管饲等是脑创伤病人发生肺炎的高危因素,其发病率约为 27%^[26],可采取经幽门喂养、 $30^\circ \sim 45^\circ$ 半卧位等方式尽可能减少误吸的发生。出现腹泻、便秘及上消化道出血等并发症时,应该积极调整食物配方及加用质子泵抑制剂等对症治疗。

2.2 肠外营养 相对于肠内营养而言,肠外营养对脑创伤患者自身耐受性的要求更低,适用范围更广,故肠外营养主要作为肠内营养的补充,用于不能进行肠内营养支持治疗或者仅依靠肠内营养不能满足机体需要的个体。肠外营养的三大营养物质的配比与肠内营养大致相似,根据患者对肠内营养的接受情况,同比例调整肠外营养各种营养物质的量。在糖类方面,笔者认为维持脑创伤患者以维持轻度高血糖为宜,严格避免血糖低于 60 mg/dL 或高于 200 mg/dL。这可通过调节输注速度或适量的胰岛素来实现,应避免强化胰岛素治疗(血糖范围为 80~110 mg/dL)所导致的低血糖。脂肪乳作为静脉营养支持的高能物质,脑创伤患者应选择 50% 中链+50% 长链脂肪乳进行营养支持治疗,但注意观察输注脂肪乳可能导致的颅内压升高及嗜血综合征等不良反应。对脑创伤患者在氨基酸供给上应该更加积极,在急性期其提供的能量应大于或等于 20% 总能量或大于或等于 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。与肠内营养相似,补充三大营养素的同时还需积极补充各种微量元素、维生素及 ω -3 脂肪酸等。

脑创伤后的代谢改变及营养状态与患者预后密切相关,对

相关机制的研究可为临床进行合理、安全、有效的营养支持提供理论依据。对糖尿病或儿童脑创伤患者等特殊人群的营养支持是将来研究的方向之一。

参考文献:

- [1] Liu-DeRyke X, Collingridge DS, Orme J, et al. Clinical impact of early hyperglycemia during acute phase of traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2009, 11(2): 151-157.
- [2] Griesdale DE, Tremblay MH, McEwen J, et al. Glucose control and mortality in patients with severe traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2009, 11(3): 311-316.
- [3] Xing G, Ren M, O'Neill JT, et al. Pyruvate dehydrogenase phosphatase 1 mRNA expression is divergently and dynamically regulated between rat cerebral cortex, hippocampus and thalamus after traumatic brain injury: a potential biomarker of TBI-induced hyper- and hypo-glycaemia and neuronal vulnerability[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 525(2): 140-145.
- [4] Holbein M, Bechir M, Ludwig S, et al. Differential influence of arterial blood glucose on cerebral metabolism following severe traumatic brain injury[J]. *Crit Care*, 2009, 13(1): R13.
- [5] Graffagnino C, Gurram AR, Kolls B, et al. Intensive insulin therapy in the neurocritical care setting is associated with poor clinical outcomes[J]. *Neurocrit Care*, 2010, 13(3): 307-312.
- [6] Green DM, O'Phelan KH, Bassin SL, et al. Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients[J]. *Neurocrit Care*, 2010, 13(3): 299-306.
- [7] Dickerson RN, Pitts SL, Maish GO, et al. A reappraisal of nitrogen requirements for patients with critical illness and trauma[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(3): 549-557.
- [8] Lakshmanan R, Loo JA, Drake T, et al. Metabolic crisis after traumatic brain injury is associated with a novel microdialysis proteome[J]. *Neurocrit Care*, 2010, 12(3): 324-336.
- [9] 张夔鸣, 冯军峰, 高国一, 等. 颅脑创伤后亚低温脑保护的蛋白质组研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2008, 24(2): 101-104.
- [10] 苗锋, 康东, 刘志侠, 等. 颅脑创伤患者的血脂变化及其意义研究[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(36): 4097-4099, 4114.
- [11] Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Neurorestorative treatments for traumatic brain injury[J]. *Discov Med*, 2010, 10(54): 434-442.
- [12] Cartagena CM, Burns MP, Rebeck GW. 24S-hydroxycholesterol effects on lipid metabolism genes are modeled in traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2010, 1319: 1-12.
- [13] Lewis M, Ghassemi P, Hibbeln J. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in severe head trauma[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(1): 275-278.
- [14] Hua F, Reiss JI, Tang H, et al. Progesterone and low-dose vitamin D hormone treatment enhances sparing of memory following traumatic brain injury[J]. *Horm Behav*, 2012, 61(4): 642-651.
- [15] Naim MY, Friess S, Smith C, et al. Folic acid enhances early functional recovery in a piglet model of pediatric head injury[J]. *Dev Neurosci*, 2010, 32(5/6): 466-479.
- [16] Sung JH, Kim MO, Koh PO. Nicotinamide prevents the down-regulation of MEK/ERK/p90RSK signaling cascade in brain ischemic injury[J]. *J Vet Med Sci*, 2012, 74(1): 35-41.
- [17] Hoane MR, Wolyniak JG, Akstulewicz SL. Administration of riboflavin improves behavioral outcome and reduces edema formation and glial fibrillary acidic protein expression after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2005, 22(10): 1112-1122.
- [18] Cope EC, Morris DR, Levenson CW. Improving treatments and outcomes: an emerging role for zinc in traumatic brain injury[J]. *Nutr Rev*, 2012, 70(7): 410-413.
- [19] Marcus HE, Spohr FA, Bottiger BW, et al. Nutritional therapy in traumatic brain injury: update 2012[J]. *Anaesthesist*, 2012, 61(8): 696-702.
- [20] Dhandapani S, Dhandapani M, Agarwal M, et al. The prognostic significance of the timing of total enteral feeding in traumatic brain injury[J]. *Surg Neurol Int*, 2012, 3: 31.
- [21] Acosta Escribano J, Herrero Meseguer I, Conejero Garcia-Quijada R, et al. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE; neurocritical patient[J]. *Nutr Hosp*, 2011, 26 Suppl 2: S72-75.
- [22] Mammi P, Zaccaria B, Dazzi F, et al. Prolonged duodenal paralysis after PEG placement in a patient with traumatic brain injury: a case report[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2011, 47(1): 49-51.
- [23] 肖桂珍, 王钦先, 邱小文, 等. 重型颅脑损伤患者能量平衡及影响预后的因素分析[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(5): 260-264.
- [24] Pinto TF, Rocha R, Paula CA, et al. Tolerance to enteral nutrition therapy in traumatic brain injury patients[J]. *Brain Inj*, 2012, 26(9): 1113-1117.
- [25] Dickerson RN, Mitchell JN, Morgan LM, et al. Disparate response to metoclopramide therapy for gastric feeding intolerance in trauma patients with and without traumatic brain injury[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2009, 33(6): 646-655.
- [26] Hansen TS, Larsen K, Engberg AW. The association of functional oral intake and pneumonia in patients with severe traumatic brain injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89(11): 2114-2120.