

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.15.009

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190627.1427.022.html(2019-06-28)

补充性肠外营养治疗对重症病毒性脑炎患儿免疫水平及医院感染的影响*

陈 锋¹,张芙蓉^{1△},陈 洋¹,许 瑜²

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院:1.重症医学科;2.院感科,武汉 430016)

[摘要] **目的** 比较肠内营养(EN)与补充性肠外营养(SPN)治疗对重症病毒性脑炎(SVE)患儿免疫水平及医院感染的影响。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2017 年 12 月该院重症医学科收治的 126 例 SVE 患儿临床资料,根据营养途径分为 SPN 组($n=59$)与 EN 组($n=67$),SPN 组采用 EN 联合 SPN 进行营养支持,EN 组采取留置胃管的方式进行 EN 支持,比较两组患者的营养状况、免疫水平和医院感染状况。**结果** 营养干预后第 14 天 SPN 组血清总蛋白(TP)水平,干预后第 7、14 天 SPV 组转铁蛋白(TRF)水平较 EN 组升高,差异均有统计学意义($t=3.12, 2.08, 2.29, P<0.05$)。干预后第 14 天,两组患儿外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD19⁺ 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值及 IgG、IgA、IgM 水平均较干预前增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。营养干预后,SPN 组 CD4⁺、CD19⁺ 细胞百分比高于 EN 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。SPN 组患者机械通气时间、儿科重症监护室(PICU)住院时间低于 EN 组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。EN 组医院感染率(17.91%)低于 SPN 组(33.90%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** SPN 治疗可以促进 SVE 患儿的免疫功能恢复,提高临床疗效,但较 EN 增加了患儿发生医院感染的风险。

[关键词] 补充性肠外营养;脑炎,病毒性;免疫功能;医院感染**[中图分类号]** R723.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)15-2554-04

Effect of supplemental parenteral nutrition on immune function and nosocomial infection in children with severe viral encephalitis*

CHEN Feng¹, ZHANG Furong^{1△}, CHEN Yang¹, XU Yu²

(1. Intensive Care Unit; 2. Department of Nosocomial Infection Management, Wuhan Children's Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430016, China)

[Abstract] **Objective** To compare the effects of enteral nutrition (EN) and supplemental parenteral nutrition (SPN) on immune function and nosocomial infection in children with severe viral encephalitis (SVE). **Methods** The clinical data of 126 children with SVE admitted to the Intensive Care Unit in this hospital from January 2012 to December 2017 were retrospectively analyzed. According to the nutritional pathway, patients were divided into the SPN group ($n=59$) and the EN group ($n=67$). The EN group used indwelling gastric tube for EN support, while the SPN group received EN combined with SPN for nutrition support. The nutritional status, immune function and occurrence of nosocomial infection were compared between the two groups. **Results** In the SPN group, the serum level of total protein (TP) on the 14th day after nutrition intervention and the level of transferrin (TRF) on the 7th and 14th day after nutrition intervention were higher than those in the EN group, and the differences were statistically significant ($t=3.12, 2.08, 2.29, P<0.05$). On the 14th day after intervention, the percentage of CD3⁺, CD4⁺, CD19⁺ cells, CD4⁺/CD8⁺ ratio, and IgG, IgA and IgM levels in peripheral blood in the two groups were higher than those before intervention, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After nutrition intervention, the percentages of CD4⁺ and CD19⁺ cells in the SPN group were higher than those in the EN group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The mechanical ventilation time and PICU hospitalization time in the SPN group were shorter than those in the EN group, and the differences were statistically significant ($P<0.01$). The nosocomial infection rate in the EN group (17.91%) was lower than that in the SPN group (33.90%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** SPN treatment can promote the recovery of the immune function, and improve the clinical outcomes in children with SVE, but increase the risk of nosocomial infection.

[Key words] supplemental parenteral nutrition; encephalitis, viral; immune function; nosocomial infection

营养治疗是危重症患者综合治疗的重要组成部分^[1-2],合理的营养治疗不仅能改善患者的营养状况,提高患者免疫功能,还能减少并发症的发生,改善患者预后^[3-5]。近年来,医学界对儿科重症监护室(pediatric intensive care unit, PICU)患儿的营养支持治疗意识日益加强,但 PICU 患儿营养不良的发生率仍高达 25%~45%^[6]。因此,为了改善患儿的营养状况,在完全肠内营养(TEN)不能满足患儿机体对能量和蛋白质需求的情况下,临床上常常给予肠外营养治疗,即补充性肠外营养(supplemental parenteral nutrition, SPN)。本文对 PICU 重症病毒性脑炎(severe viral encephalitis, SVE)患儿进行了回顾性研究,探讨 SPN 治疗对 SVE 患儿免疫水平与医院感染状况的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2012 年 1 月至 2017 年 12 月本院重症医学科收治的 126 例 SVE 患儿为研究对象。所有患儿符合以下纳入标准。(1)符合病毒性脑炎诊断标准^[7]。(2)营养风险筛查(NRS)≥3 分。(3)无免疫系统疾病。(4)满足下列 6 项中的 2 项及以上者诊断为 SVE^[8-9]:①高热持续不退;②频繁抽搐或惊厥持续状态;③严重意识障碍或昏迷[入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8 分];④瘫痪;⑤出现脑干症状如血压波动、呼吸节律改变等;⑥脑 CT 或磁共振成像(MRI)显示脑实质和(或)脑干内异常密度灶。排除标准:(1)入住 PICU 前于其他医院或科室已行肠内或肠外营养治疗者;(2)转出 PICU 48 h 后在其他科室诊断为医院感染者;(3)住院时间小于 14 d。本院 PICU 核定床位 35 张,护士床位比为 2.48:1.00。医院感染诊断标准根据原卫生部《医院感染诊断标准》进行诊断^[10]。根据营养途径的不同将患儿分为肠内营养(EN)组和 SPN 组。本研究经本院伦理委员会审核批准,患儿家长均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 干预方法 所有患儿均接受鼻胃管插管。EN 组:采取留置鼻胃管的方式进行营养支持,液体总量为 10~20 mL·kg⁻¹·d⁻¹(最大量不超过 1 500 mL/d),依据患儿年龄需要,平均分 4~8 次经鼻胃管注入,无其他营养支持方式。SPN 组:采用 SPN 治疗(即 EN 联合肠外营养)进行营养支持。通过外周静脉或中心静脉导管输注营养液(由医师制备,根据临床情况加入氨基酸、葡萄糖、脂类、电解质、微量元素、矿物质和维生素等,输注速度小于或等于 50 mL/h),采用微量注射泵 20~24 h 均匀输注。

1.2.2 观察指标 两组患儿于治疗前及营养支持后

7、14 d 评价临床疗效。采用回顾性研究方法,统计调查内容包括:(1)患儿一般情况,性别、年龄、体质量、小儿危重症评分(pediatric critical illness score, PCIS)分值及住院时间等;(2)外周血淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD19⁺、CD4⁺/CD8⁺)、免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM);(3)检测营养指标,血红蛋白(Hb)、转铁蛋白(TRF)、血清总蛋白(TP)、清蛋白(ALB);(4)医院感染情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数和四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床特征比较 最初入选 179 例患儿,其中 12 例患儿在其他病房或医院已经接受 EN 或肠外营养治疗,19 例患儿住院期间有转科就诊经历,22 例患儿住院时间小于 14 d,最终 126 例患儿纳入本研究,其中 EN 组 67 例,SPN 组 59 例。两组患儿性别、年龄、体质量等临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患儿营养指标比较 干预后,两组患儿的各项营养指标(TP、ALB、Hb、TRF)水平均较干预前降低($P < 0.05$)。干预后第 14 天 SPN 组 TP 水平,干预后第 7、14 天 SPN 组 TRF 水平较 EN 组升高,差异均有统计学意义($t = 3.12, 2.08, 2.29, P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患儿免疫水平比较 干预后第 14 天,两组患儿外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD19⁺ 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值、IgG、IgA、IgM 水平均较干预前增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 EN 组比较,干预后第 7、14 天 SPN 组 CD4⁺ 水平升高($t = 4.55, 6.59, P < 0.01$),IgA 水平升高($t = 1.85, 2.03, P < 0.05$)。干预后第 7 天,两组 IgG 水平均高于干预后第 14 天,差异有统计学意义($t = 6.70, 2.42, P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组患儿临床疗效及医院感染情况对比 SPN 组患儿机械通气时间及 PICU 住院时间短于 EN 组,差异有统计学意义($P < 0.01$);两组患儿机械通气率及病死率无明显差异($P > 0.05$);126 例患儿中 32 例(25.40%)发生医院感染,SPN 组医院感染发生率[33.90%(20/59)]高于 EN 组[17.91%(12/59)],差异有统计学意义($\chi^2 = 4.23, P = 0.040$);两组患儿临床疗效情况及感染部位分布见表 4。

表 1 两组患儿临床特征比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n/n</i>)	年龄 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 月]	体质量 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), kg]	入住 PICU 时 PCIS 值
EN 组	67	36/31	40.0(14.0, 82.0)	14.72(8.5, 24.5)	73.55±5.06
SPN 组	59	31/28	48.0(12.0, 93.6)	16.39(6.9, 28.5)	72.41±4.67
<i>t/χ²/Z</i>		0.020	-0.335	-0.284	0.458
<i>P</i>		0.894	0.738	0.826	0.648

表 2 两组患儿干预前后营养指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	TP(g/L)	ALB(g/L)	Hb(g/L)	TRF(g/L)
EN 组	干预前	67	68.53±13.45	38.55±6.02	106.33±11.58	2.35±0.94
	第 7 天	67	63.84±15.17*	33.85±6.16*	99.72±8.78*	1.45±0.67*
	第 14 天	67	58.35±12.82*#	32.18±4.75*	98.84±9.12*	1.58±0.63*
SPN 组	干预前	59	70.62±14.81	38.19±5.38	105.94±13.49	2.48±0.88
	第 7 天	59	63.56±16.68*	34.14±7.08*	96.83±9.57*	1.82±0.75*△
	第 14 天	59	60.12±14.65*#△	32.53±4.46*	97.55±10.46*	1.71±0.92*△

*: *P*<0.05, 与同组干预前比较; #: *P*<0.05, 与同组第 7 天比较; △: *P*<0.05, 与 EN 组比较

表 3 两组患儿干预前后外周血淋巴细胞亚群和免疫球蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD19 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)
EN 组	干预前	67	52.78±6.53	21.43±2.62	18.42±5.53	1.06±0.78	0.56±0.42	6.26±3.12	1.12±0.56
	第 7 天	67	54.29±7.36	23.19±1.38	20.05±6.12	1.35±0.57	0.61±0.44*	11.24±3.10*	1.25±0.68
	第 14 天	67	57.98±5.24*	27.35±5.22*#	23.58±5.16*#	1.48±0.51*	0.64±0.37*	9.10±2.79*#	1.32±0.81*
SPN 组	干预前	59	51.55±7.63	21.35±2.81	17.52±6.03	1.21±0.62	0.57±0.46	6.42±3.69	1.31±0.49
	第 7 天	59	52.26±6.18	26.35±1.91△	21.24±5.83△	1.22±0.42	0.72±0.51△	12.52±3.45*△	1.27±0.35
	第 14 天	59	55.23±6.62*△	32.56±4.38*#△	25.47±6.23*#△	1.44±0.76*	0.76±0.39*△	9.56±3.09*#	1.43±0.77*

*: *P*<0.05, 与同组干预前比较; #: *P*<0.05, 与同组第 7 天比较; △: *P*<0.05, 与 EN 组比较

表 4 两组患儿临床疗效及医院感染情况比较

组别	<i>n</i>	临床疗效				医院感染[n(%)]			
		机械通气率 [<i>n</i> (%)]	机械通气时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	PICU 住院时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	病死率 [<i>n</i> (%)]	呼吸系统感染	消化系统感染	导管相关性血行感染	泌尿系统感染
EN 组	67	29(31.34)	18.43±5.28	25.62±5.54	3(4.48)	5(7.46)	3(4.48)	2(2.99)	2(2.99)
SPN 组	59	19(32.20)	13.36±6.02	19.34±4.16	5(8.47)	8(13.56)	2(3.39)	8(13.56)	2(3.39)
<i>t/χ²</i>		1.63	3.82	6.63	0.30	1.26	0.09	4.80	0.02
<i>P</i>		0.201	<0.01	<0.01	0.581	0.262	0.755	0.028	0.897

3 讨 论

SVE 是儿童死亡和致残的主要病因之一, 是 PICU 常见危重疾病。重症脑炎患者处于一种高代谢状态, 能量消耗增加, 但受液体限制, EN 的剂量和能量往往不足, 极易发生营养不良。KRAKAU 等^[11]报道, 严重颅脑外伤患者的早期营养不良发生率高达 68%。肠外营养支持虽然能提供热量, 但存在很多缺陷, 长期禁食会导致肠道黏膜萎缩, 细菌或内毒素进入门静脉循环, 从而导致脓毒血症。肠源性感染是造成重症脑炎患者多器官衰竭的主要原因之一^[12]。EN

有助于维持肠道结构和功能的完整性。在胃肠功能允许的条件下, 持续 EN 治疗是必须的。因此, 在 TEN 不能满足患儿机体对能量的需求的情况下, 给予 SPN 治疗以改善患儿的营养状况^[13]。

本研究对比 EN 和 SPN 治疗发现, 两组患儿 TP、ALB、Hb、TRF 水平均较干预前降低(*P*<0.05), 可能与脑炎早期应激反应, 瘦体组织(LBM)的急剧消耗有关。营养治疗后, SPN 组 TP 及 TRF 水平较 EN 组升高。同时, SPN 组患者机械通气时间及 PICU 住院时间明显低于 EN 组(*P*<0.01), 说明 SPN 使患者获

得足够的营养物质的同时,可提高患者的临床疗效。

免疫介导的炎性损伤是病毒性脑炎脑损伤的重要因素。脑炎早期患儿 CD3⁺、CD4⁺、CD19⁺ 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值、IgG、IgA、IgM 水平均受到抑制,患者 T 淋巴细胞数量减少,辅助 T 淋巴细胞(Th 细胞)失衡,提示患儿免疫功能受损。在 EN 组、SPN 组进行营养治疗后,患儿体液免疫和细胞免疫得到改善,结果表明营养治疗可提高 SVE 患者的免疫功能状态,这与以往报道一致^[14]。CD4⁺ 细胞主要表达于 Th 细胞,参与 Th 细胞的 T 淋巴细胞受体(TCR)识别抗原的信号转导。胃肠道不仅是人体主要的消化器官,同时也是炎性反应的启动者,分泌型 IgA(占总 IgA 的 90%左右)在肠道黏膜免疫中起关键作用。本研究发现,SPN 组营养治疗后 CD4⁺ 细胞百分比、IgA 水平较 EN 组明显升高,表明 SPN 可改善患者 T 淋巴细胞免疫及肠道免疫功能。营养治疗后第 7 天,EN 组和 SPN 组 IgG 水平均明显升高($P < 0.05$),这可能与脑炎患儿治疗早期应用丙种球蛋白有关。然而,SPN 对免疫功能影响的生理学机制尚不清楚,目前尚无相关报道。

本研究结果显示,采用 SPN 治疗虽然可以促进重症脑炎患儿的免疫功能恢复,提高临床疗效,但也增加了医院感染的风险,以呼吸系统感染和导管相关性血行感染最严重,发生率均为 13.56%。分析原因:(1)可能与重症脑炎患儿食管下端括约肌压力降低,胃食管反流率增加或多处于昏迷状态,亚低温治疗,胃肠动力减弱,排空延迟有关;(2)可能与 SPN 治疗有关。临床已有许多研究报道,肠外营养治疗的患者其导管相关性血行性感染的发生率明显升高^[15-17]。因此,对于进行 SPN 支持治疗的患者,应格外注意预防导管相关性血行性感染的发生。

参考文献

- [1] 李宁. 补充性肠外营养[J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(1):1-2.
- [2] 黎介寿. 营养支持治疗与加速康复外科[J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(2):65-67.
- [3] AADAL L, MORTENSEN J, NIELSEN J F. Weight reduction after severe brain injury: a challenge during the rehabilitation course[J]. J Neurosci Nurs, 2015, 47(2): 85-90.
- [4] CASAER M P, MESOTTEN D, HERMANS G, et al. Early

versus late parenteral nutrition in critically ill children[J]. N Engl J Med, 2011, 365: 506-517.

- [5] 周华, 杜斌, 柴文昭, 等. 我国危重症病人营养支持现状调查分析[J]. 肠外与肠内营养, 2009, 16(5):259-268.
- [6] JORDAN I, BALAGUER M, ESTEBAN M E, et al. Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10; Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children[J]. Clin Nutr, 2016, 35(1):34-40.
- [7] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学(上册)[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2015:854-858.
- [8] 李海波. 儿童重症脑炎诊治相关问题[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(11):801-803.
- [9] 王德莉. 儿童重症病毒性脑炎的诊断与治疗[J]. 中国实用医药, 2015, 10(25):61-62.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5):314-320.
- [11] KRAKAU K, HANSSON A, KARLSSON T, et al. Nutritional treatment of patients with severe traumatic brain injury during the first six months after injury[J]. Nutrition, 2007, 23(4):308-317.
- [12] 许巍, 刘春峰. 儿童重症脑炎继发性脑损伤及其防治[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(11):807-813.
- [13] 吴国豪, 谈善军. 成人家庭肠外营养中国专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(4):406-411.
- [14] LI J H, HAN L, DU T P, et al. The effect of low-nitrogen and low-calorie parenteral nutrition combined with enteral nutrition on inflammatory cytokines and immune functions in patients with gastric cancer: a double blind placebo trial[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(8): 1345-1350.
- [15] 范展, 张海霞, 刘秋霞, 等. 肠外营养患者中心静脉导管相关性血行性感染的临床危险因素研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(1):165-168.
- [16] MCCLEARY E J, TAJCHMAN S. Parenteral nutrition and infection risk in the intensive care unit: a practical guide for the bedside clinician[J]. Nutr Clin Pract, 2016, 31(4):476-489.
- [17] NETTO R, MONDINI M, PEZZELLA C, et al. Parenteral nutrition is one of the most significant risk factors for nosocomial infections in a pediatric cardiac intensive care unit[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017, 41(4):612-618.

(收稿日期:2019-03-06 修回日期:2019-04-26)