

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.15.037

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200313.0805.002.html\(2020-03-13\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200313.0805.002.html(2020-03-13))

重症急性胰腺炎营养治疗的研究进展*

曹 洁¹综述,姚 隆^{2△}审校

(重庆市江津区中心医院:1.消化科;2.急救部 402260)

[摘要] 急性胰腺炎(AP)是常见的临床急腹症,大多数病程具有自限性,少数可发展成为重症急性胰腺炎(SAP),全身多器官功能受累,并发症多,病死率高。严重感染和多器官衰竭是SAP常见并发症,由此造成的营养不良、肠道细菌易位和免疫功能缺失会加重SAP病情。营养治疗已成为SAP综合治疗的关键环节。无论是营养支持本身,还是预防和治疗并发症,肠内营养(EN)均优于肠外营养(PN)。虽然已有大量的临床和基础工作着眼于PN和EN,但SAP EN治疗的时机、途径、配剂类型和免疫营养素等方面仍存在分歧。该文对SAP营养治疗争议的问题和相关进展作一综述。

[关键词] 胰腺炎,急性坏死性;营养疗法;肠道营养;胃肠外营养;指南;综述

[中图分类号] R459.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)15-2583-05

Advances in nutrition therapy for severe acute pancreatitis*

CAO Jie¹, YAO Long^{2△}

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Emergency, Jiangjin Central Hospital, Chongqing 402260, China)

[Abstract] Acute pancreatitis (AP) is a common acute abdominal disease. Most of patients with AP have a self-limiting disease. A few patients progress to severe AP (SAP) associated with multiple organ failure (MOF) and high morbidity and mortality. Severe infection and MOF are common complications of SAP, which is aggravated by malnutrition, intestinal bacterial translocation, and loss of immune function. Nutrition therapy plays a critical role in comprehensive treatment of SAP. Enteral nutrition (EN) was superior to parenteral nutrition in both nutritional support itself and prevention and treatment of complications. Although a great deal of clinical and basic work has focused on PN and EN, there are still differences in timing, approach and immunological nutrients for SAP EN treatment. This article reviews the controversial issues and related advances in SAP nutrition therapy.

[Key words] pancreatitis, acute necrotizing; nutrition therapy; enteral nutrition; parenteral nutrition; guidebooks; review

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症之一,以胰酶在胰腺内被激活引起胰腺自身消化的局部化学性炎症为特征,病情严重者可发生全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)并伴有器官功能障碍。根据病情严重程度可分为轻症 AP(mild acute pancreatitis, MAP)、中度重症 AP(moderately acute pancreatitis, MSAP)和重症 AP(severe acute pancreatitis, SAP)^[1]。临床上,20%~30%的MAP患者会发展为SAP,大多死于严重感染和多器官衰竭(multiple or-

gan failure, MOF),不可避免地造成全身代谢紊乱、营养不良及免疫功能减退^[2]。因此,营养治疗逐渐受到人们的关注,并贯穿整个治疗过程。然而,不同国家、地区和学科在SAP肠内营养(enteral nutrition, EN)治疗的时机、途径、配剂类型和免疫营养素方面存在分歧。本文就以上问题的研究进展作一简要阐述。

1 SAP 营养代谢特点

SAP时机体会发生一些特殊的营养代谢变化。蛋白质分解增多、尿氮排出增加,机体处于负氮平衡

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科面上项目(2017MSXM168);重庆市江津区科技计划项目(Y2016026, Y2017012)。

作者简介:曹洁(1984-),副主任医师,博士,主要从事消化系统疾病营养治疗研究。△ 通信作者, E-mail:373861962@qq.com。

状态。胰岛 β 细胞功能受损,分解激素分泌增加,葡萄糖利用障碍,糖异生增加,胰岛素抵抗出现,血糖明显升高。此外,脂肪动员增加,加之部分 SAP 患者体脂储备不足,导致体重下降。但 SAP 时亦会出现脂肪分解代谢障碍,廓清能力降低,部分患者会出现高脂血症^[3-4]。因此,多数 SAP 患者存在不同程度的氮平衡及代谢紊乱,免疫功能受损致使脓毒血症和 MOF 的风险增加。

2 “胰腺休息”理论

经历了一个多世纪的“胰酶激活导致胰腺自身消化”理论仍为当今主流的观点,因此,治疗的关键在于如何避免对胰腺的刺激,保持胰腺静息状态,从而缓解“自我消化”的炎性反应。RAGINS 等于 1973 年提出“胰腺休息”理论,这为早期对 SAP 患者实施“无刺激喂养”提供了坚实的理论依据。近年来,多项研究已经证实肠外营养(parenteral nutrition, PN)对胰腺外分泌功能不会产生明显影响^[5-6]。由此,PN 已经成为治疗 SAP 的基础性治疗方案,早年已在临床上得到了广泛应用。

3 PN

1974 年,首先由 FELLER 将 PN 理念带入 SAP 治疗中,曾在很长的一段时间,全 PN 占据了 SAP 营养治疗的主导地位。有学者认为,在 SAP 早期,患者处于急性应激阶段,营养供应应该考虑到患者的器官功能、代谢状态及对营养底物的利用能力。因此,建议在 SAP 初期给予“允许性低热卡”,目的在于避免过量营养支持引起相关的并发症^[7]。结合国内外营养指南推荐:在 SAP 早期,通常按 $20 \sim 25 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 能量需求供给,在炎症感染应激期,能量需求可以达到 $30 \sim 35 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 能量需求^[8-9]。目前“全合一”是 PN 营养液的推荐模式^[7]。

一直以来,SAP 患者 PN 是否可以使用脂肪乳剂是备受关注的问题。在既往无高脂血症病史且血浆三酰甘油水平低于 4.4 mmol/L 时,SAP 患者静脉使用脂肪乳是相对安全的。由于部分 AP 患者短期内可能出现脂质代谢紊乱,加之静脉使用脂肪乳,可能会出现高脂血症,而显著高脂血症则会促发和加重 AP 病情。所以,对于既往有高脂血症病史的 SAP 患者慎用脂肪乳,尤其当血浆三酰甘油水平高于 4.4 mmol/L 时,禁用脂肪乳^[8]。病程中为了避免高脂血症发生,应积极监测血脂水平,若出现脂肪超载综合征表现时,应立即停用脂肪乳。

近几年随着对其研究的深入,PN 的一些临床弊端也逐渐呈现出来。除了损伤、感染和代谢相关的并发症之外,更重要的是由于肠道长时间缺乏食物刺激,肠动力下降,肠黏膜萎缩,其通透性增加,使得肠

道内部细菌和内毒素易位,进而导致肠源性感染发生。因此,禁食让“胰腺休息”观点已逐渐受到质疑和挑战。随着“肠道唤醒”理论的兴起^[10-11],越来越多的临床医生开始重视 EN,且提出了选择营养支持的原则——“如果肠道有功能,就利用它”^[6,10]。

4 EN

EN 之所以能成为当今 SAP 的主导营养治疗方式,是因为它相对于 PN 有不可替代之处。最近的一项荟萃分析结果显示:SAP 患者给予 EN 支持,患者的病死率、局部及全身感染发生率、手术干预率、MOF 发生率均明显低于接受全 PN 患者^[12]。我国最新版 AP 诊治指南推荐^[13]:SAP 早期实施 EN 有助于保护肠黏膜屏障及减少菌群易位,从而降低发生感染性胰周坏死和其他严重并发症的风险。其余指南推荐见表 1。由此可见,EN 对胃肠道的营养和保护作用是可以肯定的,且其预防感染的意义要大于营养支持本身。然而,对于 SAP 患者实施 EN 时,EN 时机、途径和制剂选择等问题仍是关注的焦点。

4.1 EN 时机

国内外众多的 AP 诊治指南中,有关 SAP 启用 EN 的时机,各国学者意见不统一。欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)和中华医学会胰腺病学组推荐:只要患者胃肠功能能够耐受,建议尽早行 EN(入院后 $24 \sim 72 \text{ h}$)^[13,16]。2018 年我国重症患者早期 EN 临床实践专家共识建议:对于血流动力学基本稳定,无 EN 禁忌证的重症患者,应尽早启动 EN,推荐入住 ICU $24 \sim 48 \text{ h}$ 内^[17]。其余指南推荐见表 1。基于以上指南共识的推荐,有学者提出“早期肠内营养(early enteral nutrition, EEN)”的概念,但临床上对“早期”的理解争议颇多,启用 EN 的时间临界点尚不明确。

针对这个问题,国内外开展了一些临床研究。芬兰学者研究发现:入院 48 h 内 EN 组 SAP 患者 MOF 发生率、ICU 转入率、病死率、感染性坏死/液体积聚、呼吸衰竭发生率较 48 h 后 EN 组均有显著降低,且 EN 启用时间是感染性坏死/液体积聚的独立危险因素^[18]。国内学者的临床研究提示:SAP 早期(入院 48 h 内)实施 EN,能够抑制全身炎性反应,增加肠道益生菌的比例,在提高免疫力的同时改善肠道屏障功能且降低感染率,利于患者恢复^[19]。

以上研究结果在大量高质量的荟萃分析中均已得到证实^[20-21]。PETROV 等^[22]在一项荟萃分析中发现,以入院 24 h 为时间节点,无论 EN 还是 PN, 24 h 内营养治疗组较 24 h 后营养治疗组胰腺感染相关并发症发生率有所增加,但 MOF 发生率和死亡率无明显区别。该研究认为 AP 起病 24 h 内,患者多处于 SIRS 甚至休克状态,循环尚不稳定,胃肠道血管床关

表 1 国内外 AP 诊治指南比较

指南名称	PN vs. EN	EN 的时机	EN 的途径	EN 的成分
国际共识指南 2012 ^[8]	首选 EN 当 EN 不能耐受时选择 PN	对于 SAP, 早期实施 EN, 具体时机未做推荐	首选鼻胃管(NG) 幽门后营养没有必要	EN 时建议短肽中链脂肪酸配方 PN 时考虑加用谷氨酰胺
国际胰腺病学会与美国胰腺病学会(IAP/APA)循证指南 2013 ^[14]	对于 SAP, 首选 EN, PN 作为二线营养方案仅在 EN 无法耐受又 时选择	未做推荐	NG 或鼻空肠管(NJ)	要素型或多聚物制剂 不推荐使用益生菌
意大利胰腺研究协会(AISP) SAP 共识指南 2015 ^[15]	SAP 首选 EN, 除非 EN 无法耐 受或无法满足能量需求时, 选择 PN	血流动力学稳定后(入院 24~48 h 内)	首选 NG	要素型或多聚物制剂, 免疫营养 素效果不肯定, 不推荐使用益 生菌
中国急性胰腺炎 MDT 共识意见 2015 ^[9]	MSAP 和 SAP 尽早启动 EN	尽早启动 EN(入院 3~5 d 内, 最晚不超过 1 周)	首选 NJ	先采用短肽类制剂, 再过渡到整 蛋白类制剂

闭, 而大量液体复苏造成的胃肠壁水肿及阿片类镇痛药应用等致胃肠道动力障碍的医源性因素也往往发生在这一时期, 此时给予 EN 可能会加重患者的炎症反应和休克, 而 48 h 后再给予 EN 则细菌易位可能已经发生, 由时间窗带来的获益将大大减少。

因此, AP 营养起始治疗既不能消极等待, 也不能过早启用, 应该以病情为基础, 以血流动力学稳定和胃肠功能恢复情况为启用指针, 腹部症状、肠鸣音甚至血清淀粉酶水平并不能作为开始 EN 的必要条件。结合研究现状, 建议入院 72 h 内予以 EN, 在 SAP 早期实施 EN, 其保护肠道、预防感染的意义远大于营养支持本身。

4.2 EN 途径

EN 的主要途径包括口服和管饲(经消化道插管和造口)。有学者对 APACHE II 评分大于或等于 6 分的 AP 患者进行临床随机对照研究(RCT), 发现经 NJ 和经口两种方式行 EN 治疗, SIRS、MOF 发生率和病死率无显著差异^[23]。目前关于这方面的临床研究较少, 少数研究结果尚不成熟。管饲仍然是 SAP 主要的营养途径, 包括 NG、NJ、胃造瘘和空肠造瘘。一直以来, 受到“胰酶激活”理论的影响, 传统的观念认为 SAP 实施 EN 必须经 NJ, 否则会刺激胰酶分泌, 加重胰腺炎性反应。然而, SAP 的发生是一个极其复杂的病理生理过程, 单纯的“胰酶激活”理论不能完全解释 SAP 的发病机制。一项纳入 4 篇高质量 RCT 涉及 237 例 SAP 患者的 Meta 分析提示, 使用 NG 和 NJ 实施 EN, 死亡率、感染并发症和住院时间等临床结局指标无显著差异^[24]。多项临床指南均已提及 NG 与 NJ 效果相似, 考虑 NG 置入方便、价格低廉, 推荐首选 NG(表 1)。基于 SAP 的外分泌特点, NG 实施 EN 可行性的理论依据在于: (1) 主导胰腺外分

泌功能的神经途径可能被阻断; (2) SAP 由于存在胰腺坏死, 坏死的胰腺对物理刺激不产生反应; (3) 在 SAP 发病后, 胰腺的外分泌受抑制, 同时胆囊收缩素分泌减少, 导致食物经过十二指肠对胰腺的肠相刺激作用非常小。虽然 NG 的安全性和有效性已经得到了充分的证实, 但目前我国 AP 诊治指南仍将留置 NJ 作为首选^[9, 13]。

不同国家和地区在社会背景、经济条件和医疗条件上存在差异, 也是造成 SAP 实施 EN 途径分歧的原因之一。因此, 基于国内外临床指南和研究结果, 结合笔者所在地区和单位的现状及经验, 建议当 SAP 患者存在胃排空障碍、十二指肠痿、上消化道重建手术史等条件时, 建议首选 NJ 进行幽门后喂养, 若排除上述情况, NG 可作为首选方案。

4.3 EN 的制剂选择

对于 SAP 患者, 整蛋白型和要素型营养制剂的选择存在争议。部分 AP 诊治指南^[8, 13]推荐早期选用短肽类营养制剂。TIENGOU 等^[25]纳入 30 例 AP 患者的 RCT 研究结果提示, AP 患者实施 EN, 选择短肽型制剂比整蛋白型可能获得更好的临床结果。然而, ENDO 等^[26]研究结果却不同, 要素型和整蛋白型制剂在喂养耐受性、感染并发症及病死率方面作用相当。目前此方面的研究结果存在分歧, 但可以肯定的是: 预消化的短肽型 EN 制剂有助于改善喂养不耐受现象, 有利于早期启用 EN。对于 SAP 患者, 根据病情、胃肠道功能和喂养途径, 遵循序贯原则选择营养制剂, 即先要素型, 逐渐向整蛋白型过渡。

胃肠道不仅是消化吸收器官, 同时也是重要的免疫器官, 因此, 肠道免疫营养学成为研究的热点。2017 年第二军医大学的一项研究通过对 AP 患者粪便和血清标本进行检测, 分析不同分类水平的肠道菌

群丰度与炎性指标、急性胃肠损伤分级及感染并发症的相关性,提示 AP 患者肠道菌群变化可能参与了肠黏膜损伤和炎性反应,并与病情严重程度有关^[27]。同年,国内的另一项临床研究进一步证实了上述发现,免疫 EN 联合微生态制剂治疗 SAP 能更加有效地缓解临床症状,减轻炎性反应,改善患者营养状况及免疫功能,从而提高临床疗效^[28]。基础研究证实:富含 ω -3 不饱和脂肪酸的鱼油可通过抑制炎性因子 NF- κ B 的激活,从而抑制其下游的炎性反应信号通路,发挥抗炎效应^[29]。亦有学者通过 EN 途径予以强化免疫营养素和益生菌,结果显示不能改善 SAP 患者的临床结局^[30]。目前有关免疫营养素和益生菌在 AP 治疗中的临床应用价值缺乏大数据、多中心的临床试验。

5 结 语

营养治疗是 AP 综合治疗过程中必不可少的环节。从最初的饥饿疗法到 PN 治疗,逐渐留置 NJ 行幽门后营养,最终发展到现在的 NG 喂养,可以看出“胰腺休息”观点已渐渐被摒弃,“肠道唤醒”理论已成为当下营养治疗的核心,EN 已得到业内人士的认同。虽然 EN 优于 PN,但两者并不矛盾,可根据病情前后有序、灵活运用。随着 EEN 概念的提出,越来越多的临床研究提示 EN 治疗可能存在“治疗窗口”,且该治疗窗较窄,普遍观点认为在入院后 24~72 h 内实施 EN 相对安全,且对保护肠道功能预防并发症可起到积极的作用,当然机体血流动力学稳定和胃肠道功能是早期实施 EN 的必备条件。NJ 和 NG 相比,孰优孰劣尚不明朗,不可教条地遵循指南共识,应根据患者病情来选择。免疫营养素和益生菌在 SAP 营养治疗中的作用尚需定夺。目前,尽管 AP 营养治疗的理念和实践发生了质的飞跃,营养不仅有辅助作用,而且有治疗的主导作用,但 SAP 患者营养治疗的工作还在探索和争论中,缺乏统一、标准的程序,仍需要高质量的 RCT 和基础研究来印证和支持。

参考文献

- [1] BANKS P A, BOLLEN T L, DERVENIS C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1):102-111.
- [2] RIJKERS A P, VAN EIJCK C H. Acute pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(6):596-597.
- [3] STIGLIANO S, STERNBY H, MADARIA E D, et al. Early management of acute pancreatitis: a review of the best evidence[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(6):585-594.
- [4] MEERA R, ABDUL A A. Nutrition management in acute pancreatitis[J]. *Nutr Clin Pract*, 2019, 34(1):S7-S12.
- [5] ROBERTS K M, NAHIKIAN-NELMS M, UKLEJA A, et al. Nutritional aspects of acute pancreatitis[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2018, 47(1):77-94.
- [6] KRISHNAN K. Nutritional management of acute pancreatitis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(2):102-106.
- [7] 胡雯,于康,周春凌. 医疗膳食学[M]. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社,2017:162-173.
- [8] MIRTALLO J M, FORBES A, MCCLAVE S A, et al. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(3):284-291.
- [9] 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诊治(MDT)共识意见(草案)[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(12):1004-1009.
- [10] PETROV M S, WINDSOR J A. Nutritional management of acute pancreatitis: the concept of “gut rousing”[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013, 16(5):557-563.
- [11] 蔡常洁,李姝翻. 急性胰腺炎的营养治疗策略:“肠道唤醒”比“胰腺休息”更重要[J]. *肠外与肠内营养*, 2019, 26(6):326-330,336.
- [12] YAO H, HE C, DENG L, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2018, 72(1):66-68.
- [13] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,中华胰腺病杂志编辑委员会,中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年,沈阳)[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(11):721-730.
- [14] Working Group IAP/APA acute pancreatitis guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2013, 13(2013):e1-e15.
- [15] Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), PEZZILLI R, ZERBI A, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(7):532-543.
- [16] ARVANITAKIS M, OCKENGA J, BEZMAREV-

- IC M. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(3):612-631.
- [17] 孙仁华,江荣林,黄曼,等.重症患者早期肠内营养临床实践专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2018,30(8):715-721.
- [18] WERESZCZYNSKA-SIEMIATKOWSKA U, SWI DNICKA-SIERGIEJKO A, SIEMIATKOWSKI A, et al. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2013,42(4):640-646.
- [19] 陈远忠,庞莉莉,郭健,等.肠内营养治疗开始时间对重症急性胰腺炎患者临床疗效的影响[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2019,48(3):329-333.
- [20] FENG P, HE C, LIAO G, et al. Early enteral nutrition versus delayed enteral nutrition in acute pancreatitis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2017;96(46):e8648.
- [21] BLASER A R, STARKOPF J, ALHAZZANI W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines [J]. *Intensive Care Med*, 2017,43(3):380-398.
- [22] PETROV M S, PYLYPCHUK R D, UCHUGINA A F. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis[J]. *Br J Nutr*, 2009,101(6):787-793.
- [23] STIMAC D, POROPAT G, HAUSER G, et al. Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: a randomized clinical trial[J]. *Pancreatol*, 2016,16(4):523-528.
- [24] ZHU Y F, YIN H Y, ZHANG R, et al. Nasogastric nutrition versus nasojejunal nutrition in patients with severe acute pancreatitis: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016,2016:6430632.
- [25] TIENGOU L E, GLOOR R, POUZOULET J, et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutri*, 2006,30(1):1-5.
- [26] ENDO A, SHIRAISHI A, FUSHIMI K, et al. Comparative effectiveness of elemental formula in the early enteral nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study [J]. *Ann Intensive Care*, 2018,69:2-8.
- [27] 黄华冰. 肠道微生态在重症急性胰腺炎合并肠功能障碍中的作用研究[D]. 上海:第二军医大学, 2017.
- [28] 刘博,王玉梅,周少英,等.强化谷氨酰胺的肠内营养联合微生态制剂对重症急性胰腺炎患者临床预后的影响[J]. *现代中西医结合杂志* 2017, 26(17):1838-1840.
- [29] BASTIAANSEN J A, MUNAFO M R, APPELTON K M, et al. The efficacy of fish oil supplements in the treatment of depression: food for thought[J]. *Transl Psychiatry*, 2016,6(12):e975.
- [30] 荆雪,田字彬.重症急性胰腺炎的早期营养支持治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017,33(1):36-39.

(收稿日期:2019-09-10 修回日期:2020-03-02)