

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.21.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200717.1552.020.html\(2020-07-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200717.1552.020.html(2020-07-17))

新生儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的危险因素及防治进展*

沈蕾蕾,孙晓东,郑瑞雪 综述,陈 盛[△],张良君 审校
(陆军军医大学第一附属医院儿科,重庆 400038)

[摘要] 胃肠外营养(PN)作为重要的支持手段广泛应用于危重新生儿,尤其是在早产儿及低出生体重儿的救治中,由于其胃肠道及肝脏等重要脏器尚不成熟,在应用过程中将出现更多的并发症,其中 PN 相关性胆汁淤积症(PNAC)是最为常见的一种,严重者可导致肝硬化,甚至死亡,其发病机制目前尚不完全清楚,也缺乏标准的治疗措施,因此,预防显得尤为重要。现就新生儿 PNAC 的危险因素、防治研究进展进行综述,以期提高对该疾病的认识。

[关键词] 新生儿;胃肠外营养;胆汁淤积;危险因素;治疗;预防

[中图分类号] R722.19 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)21-3660-04

Advances in risk factors, prevention and treatment of neonatal parenteral nutrition-related cholestasis*

SHEN Leilei, SUN Xiaodong, ZHENG Ruixue, CHEN Sheng[△], ZHANG Liangjun
(Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Parenteral nutrition(PN) as an important support means is widely used in critical newborns, especially in the treatment of premature infants and low birth weight infants, because the important organs such as gastrointestinal tract and liver are not yet mature, more complications will appear during its application process, in which parenteral nutrition associated cholestasis (PNAC) is the most common one, severe cases can lead to liver cirrhosis or even death, but its pathogenesis remains unclear. There is also a lack of standard treatment measures. Therefore, the prevention is particularly important. This article reviews the risk factors, prevention and treatment of neonatal PNAC in order to improve the understanding of the disease.

[Key words] neonates; parenteral nutrition; cholestasis; risk factors; treatment; prevention

由于新生儿尤其是早产儿胃肠道及肝脏等重要脏器发育尚不成熟,而且部分早产儿出生前后常合并窒息、感染、出血等,完全胃肠内营养受到限制,单独的胃肠外营养(PN)或与肠内营养联合,才可有效地提供足够的营养,以维持患病新生儿的生长发育需求^[1],故 PN 得以推广。但 PN 在使用过程中容易出现多种并发症,其中 PN 相关性胆汁淤积症(PNAC)是最常见的并发症之一,长期接受 PN 的新生儿超过 85% 可出现 PNAC,组织病理学显示,婴儿 PN 持续 5 d,肝脏汇管区可出现脂肪变性;持续 10 d,毛细胆管显示胆汁淤积;持续 21 d,胆管增生;持续 90 d,则出现中度至重度门脉纤维化,部分严重的 PNAC 新生儿会导致肝衰竭甚至死亡^[2]。为提高儿科医师对该疾病的认识,本文结合近 5 年来国内外相关文献,对新

生儿 PNAC 的危险因素、治疗及预防进展综述如下。

1 概 述

PNAC 的临床定义是在没有其他已知的直接高胆红素血症病因的情况下,以血清结合胆红素(CB)≥176.8 μmol/L 作为指标。其病因目前认为是多因素的,由于早产儿肝脏对毒性损伤的敏感性增加、胆汁酸池减少、胆汁排泄能力下降、肠肝循环不成熟等多种内在因素,故其患病风险远高于足月新生儿。胆汁淤积如果没有得到正确的认识和治疗,就会导致不可逆的炎症性/纤维硬化性肝病、肝衰竭甚至死亡。

2 危险因素

2.1 PN 持续使用时间

尽管关于 PNAC 的发病机制及分子基础的研究仍有争议,但 PN 的使用延长、缺乏肠内刺激被认为是

* 基金项目:国家杰出青年科学基金(8190035000);陆军军医大学科技创新能力提升专项项目(2019XQY09);陆军军医大学第一附属医院课题(SWH2016JSYB-09)。 作者简介:沈蕾蕾(1984—),主治医师,在读硕士研究生,主要从事危重症新生儿临床救治相关研究。 △ 通信作者, E-mail: chenshengerk@163.com。

多种机制导致 PN 诱导的胆汁淤积的最重要危险因素^[3]。(1)人们认为缺乏肠内刺激会减少生长因子的分泌,而这些因子的分泌通常可以促进肠上皮细胞的成熟。(2)长期缺乏有效肠道刺激的患儿胃肠道激素水平降低,胆囊收缩素分泌减少,胆囊收缩力下降,从而导致肠肝循环降低胆汁淤滞。(3)肠道蠕动减慢或停滞可导致细菌过度生长,研究表明,革兰阴性细菌的内毒素可以抑制胆汁分泌导致胆汁淤积,早产儿更容易受到这些毒素的影响。除此之外,PN 还能活化肝巨噬细胞产生的白细胞介素(IL)-1 β ,激活肝细胞 NF- κ B,引起肝细胞法尼醇 X 受体(FXR)和肝脏 X 受体活性下降,从而导致 PNAC^[4]。即使是在短期内禁食,仍然可导致肠道和肝脏代谢及内分泌功能的改变,而一旦患儿接受了全部或大部分的肠内营养,现有的 PNAC 则有可能得到逆转。

2.2 葡萄糖

静脉用葡萄糖(ID)摄入量与 PNAC 发生、发展的潜在机制尚未完全明确。目前认为多余的 ID 被肝细胞吸收,在肝脏要么代谢成乙酰辅酶 A 要么存储为糖原,过量的乙酰辅酶 A 可导致脂肪生成,增加肝脏三酰甘油的浓度从而导致胆汁淤积。在新生的兔子模型中,过量的非蛋白卡路里已经被证明可以产生组织学上的胆汁淤积,以形成胆汁栓为特征导致血清总胆红素和总胆汁酸升高^[5]。

2.3 脂肪乳

一定剂量和质量的脂肪乳在 PNAC 的发生、发展过程中起重要作用。当脂肪乳超过每天 4 g/kg 的摄入量时会导致“脂肪超载综合征”的发病,因脂质/碳水化合物比例达到一定水平时会作为过量的碳水化合物引起脂肪酸合成的增加和诱导脂肪肝的生成;但同时,脂质乳剂又具有一定的防御性,因其可为保护性磷脂的合成提供必需脂肪酸^[6]。

对于以大豆油为基础的静脉用脂质乳剂因含有较多的植物甾醇,其会造成肝损伤并激活 Kupffer 细胞,引起肝脏炎症反应,从而影响胆汁通道的分泌活性,降低胆固醇的合成并且减少胆汁流量,产生胆汁淤积和胆结石^[7]。

2.4 氨基酸

有报道指出接受较高浓度的氨基酸治疗与 PNAC 的早期发病有关,VILEISIS 等^[8]提出当患者接受较高浓度的氨基酸(2.3~3.6 g·kg⁻¹·d⁻¹)治疗在短时间内发生 PNAC 风险及峰胆红素水平更高。但相较于其他氨基酸,牛磺酸则可使 PNAC 的发生率及发展程度下降,这可能是因为牛磺酸可以通过调节渗透压、增加膜稳定性及解毒等作用对肝脏产生保护,并且其是结合和排出胆红素的关键氨基酸^[9]。

2.5 微量元素

PN 中微量元素的添加是许多新生儿重症监护病房的常规做法。然而,这些元素中的许多物质是 PN

溶液中的污染物,且污染水平可能已经超过其正常的新陈代谢需求,额外的补充可导致对新生儿的肝毒性。锰和铜的主要排泄途径都是经胆汁排出,理论上可能在胆汁淤积期间引起肝内铜、锰蓄积,导致肝脏毒性的风险增加^[10],肝内胆汁淤积一方面引起铜、锰等经胆道排泄的微量元素积累,过多的微量元素又会加重肝脏毒性,由此形成的恶性循环成为 PNAC 进展的重要危险因素。

2.6 脓毒症

脓毒症几十年来一直被认为是 PNAC 的一个独立危险因素。(1)肝脏炎症损伤促使了 PNAC 的发生,炎症因子能抑制胆汁代谢相关的膜转运蛋白的表达与功能从而导致胆汁淤积。(2)肝脏炎症损伤促使了 PNAC 的发展,肝脏炎症反应一方面导致胆汁淤积持续,而胆汁淤积又会促使炎症因子进一步升高,巨噬细胞浸润,从而加重肝脏炎症损伤,由此形成的恶性循环成为 PNAC 在临床上进展的最为重要的病理生理特征^[11]。YAN 等^[9]也指出 PNAC 患儿相较于未患 PNAC 的新生儿其脓毒症的比例更高(22.6% vs. 5.8%, $P < 0.001$),多因素 logistic 回归分析进一步证实脓毒症是 PNAC 的独立危险因素。

3 预防及治疗

3.1 预防

首先,终止 PN 是治疗 PNAC 的首要预防措施并在可能时逐步重新引入经口喂养,这样可以恢复胃肠黏膜的完整性,减少小肠细菌过度生长和促进胆汁流动。如果可以耐受,间断使用 PN 比持续输注更好,因其可能减少肝毒性,改善肝细胞的营养氧化,保护肝细胞免受肠源性内毒素的侵袭,目前认为减少 PN 持续时间至 8 h/d 对于降低血压、减少脂肪及脂肪肝生成较为理想^[12]。另一项措施旨在避免高热量的碳水化合物、蛋白质和过量摄入脂质。最近阿斯彭指南建议将大豆乳剂的剂量减少到 1 g·kg⁻¹·d⁻¹,但少数情况除外,因为理想的肝酶还原效果必须要考虑当脂质受到限制时体重的增加和大脑发育的潜在负面影响。而对于 ID 使用剂量控制在 13.4 g·kg⁻¹·d⁻¹(或 9.3 mg·kg⁻¹·min⁻¹)可有效减少 PNAC 在早产儿中的发生发展^[13]。

熊去氧胆酸(UDCA)作为一种胆汁酸,已被证实可以通过改善亲水性胆汁酸、减少胆道增厚及胆囊扩张等多种机制减少并预防肝脏损伤,还能提供直接的细胞保护作用 and 免疫调节。UDCA 还可通过抑制 IL-2、IL-4 和干扰素- γ 等血液单核细胞产生的细胞因子的释放来减弱细胞免疫反应。最近的一项试验显示,经 UDCA 治疗组的胆汁淤积症发生、发展明显晚于对照组,但试点研究并未显示 UDCA 在预防新生儿胆汁淤积症方面有积极作用^[9]。总之,目前仍无有效数据支持使用 UDCA 可以预防 PNAC 的发病。

对于 PNAC 的早期识别及干预也是预防其发展

的重要环节。众所周知,持续的肝脏炎性损伤是新生儿 PNAC 发生、发展的病理生理基础,在最近的一项研究中指出,血清淀粉样蛋白 A(SAA)可诱导肝星状细胞增殖和炎性反应,ÖZKAN 等^[14]对 85 例早产儿生后使用 PN 支持治疗的研究发现,第 7 天的 SAA 水平对预测早期 PNAC 具有很高的灵敏度,除此之外,该研究还指出 C 反应蛋白及降钙素原对于早产儿 PNAC 的测定亦具有预测价值。

3.2 治疗

越来越多的证据表明,以鱼油为基础的脂肪乳剂因含有较多 ω_3 在治疗 PNAC 中能起到重要作用,因 ω_3 的促炎作用较弱,且不含有植物甾醇,可以增加抗氧化活性和胆汁流量,并可减少炎症和脂肪的从头合成^[15-16],它还能降低成人慢性疾病发病风险。在动物模型中,鱼油可以通过类花生酸介导的机制对胆管膜的组成进行修改,并减少抑制胆汁流的植物甾醇浓度,从而对胆汁流量产生积极影响,达到治疗 PNAC 的作用,以鱼油为基础的脂肪乳剂取代大豆油制剂对逆转而非预防 PNAC 有益^[17],且在过渡回大豆油制剂后对肝脏生化功能的保护性依然存在。YILDIZ-DAS 等^[18]比较两种不同脂肪乳剂对早产儿抗氧化力、脂质过氧化和 PNAC 的影响,与大豆油制剂组相比,使用鱼油的新生儿胆汁淤积明显减少,且更早恢复出生体重。THAVAMANI 等^[19]对胎龄小于 32 周患有 PNAC 的早产儿给予肠内补充鱼油($1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),证实鱼油能逆转 PNAC,同时能促进早产儿出生后体重的增加。自 2002 年首次作为单一疗法使用以来,美国有 60 多家机构现在使用静脉注射鱼油治疗 PNAC 患者。目前一种由 30% 可提供人体必需脂肪酸的大豆油,30% 可快速提供能量并利于代谢的中链三酰甘油,25% 优质抗氧化剂来源的橄榄油,以及 15% 的鱼油混合而成的新型脂肪乳剂(SMOFlipid)已通过测试,与大豆油制剂脂肪乳相比,能提供更高的维生素 E,REPA 等^[20]报道了之前唯一一项使用 SMOFlipid 以预防新生儿 PNAC 的研究,与大豆油脂肪乳剂相比,PNAC 发病率降低了 36%。另一项研究比较了 SMOFlipid 和传统脂肪乳剂,在已经有早期肠衰竭相关性肝病的婴儿中,接受 SMOFlipid 治疗的婴儿血清 CB 下降,而接受传统脂肪乳剂的婴儿血清 CB 则上升^[21],以上证据均表明 SMOFlipid 相较于传统脂肪乳能保护肝脏并可逆转 PNAC^[22-24],欧盟目前已批准它用于儿童和新生儿的 PNAC 治疗,但在我国,此项治疗方案尚未普遍开展,临床效果仍不明确。

UDCA ($15 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,口服)除预防外也一直推荐用于治疗儿童及新生儿胆汁淤积症,但疗效仍不确定,尤其是对于长期禁食或吸收不良的短肠患者。然而,最近的阿斯彭指南得出结论,UDCA 治疗儿童及新生儿 PNAC 的疗效很弱。因此,目前口服 UDCA 在预防及治疗 PNAC 上的证据仍然不足,

是否值得临床推广仍需谨慎。

抗生素目前也被推荐用来降低 PNAC 的发病率,因长期使用 PN 会导致小肠细菌过度生长,肠道细菌移位引起败血症风险增加,最终使 PNAC 恶化,因此,为了减少小肠细菌的负担,益生菌、纤维素或口服抗生素如甲硝唑、庆大霉素和奇诺龙等已被建议用于 PNAC 的治疗^[2]。

另一种降低血清胆汁酸水平的治疗方案是使用利福平和苯巴比妥等肝酶诱导剂。GUTHRIE 等^[25]最近对于新生仔猪的研究中发现,静脉使用利福平的新生仔猪其血清成纤维细胞生长因子(FGF)-19 明显升高,而该因子是抑制肝胆汁酸合成的关键调节因子,故认为利福平可通过促进胆汁酸代谢和抑制胆汁酸合成来阻止 PNAC 的进展,这一结果对利福平作为短期 PNAC 的安全、廉价的治疗手段具有潜在的临床支持意义,然而,其临床治疗的有效率仍然缺乏足够的证据支持。

综上所述,PNAC 是早产儿 PN 常见且严重的并发症。PN 的延长、PN 溶液的配比和各种临床危险因素与 PNAC 的发生、发展有关。PNAC 的发病机制目前尚不完全清楚,也缺乏标准的治疗措施,因此,预防就显得十分重要。总之,优化标准 PN 溶液的组成和输注速度及时间仍然是避免营养失衡导致肝脏损害的关键。正确的多学科协助、提倡所有阶段的精细化管理,在允许的情况下尽早恢复胃肠内喂养才能有效避免 PNAC 的发生与发展。

参考文献

- [1] 王莹,蔡威. 肠外营养相关胆汁淤积研究进展[J]. 胃肠病学,2017,14(8):58-59.
- [2] SATROM K,GOURLEY G. Cholestasis in preterm infants[J]. Clin Perinatol,2016,43(2):355-373.
- [3] HOJSAK I,COLOMB V,BRAEGGER C, et al. ESP GHAN committee on nutrition position paper. Intravenous lipid emulsions and risk of hepatotoxicity in infants and children: a systematic review and meta-analysis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2016,62(5):776-92.
- [4] EL KASMI K C,VUE P M,ANDERSON A L, et al. (2018) Macrophage-derived IL-1 β /NF- κ B signaling mediates parenteral nutrition-associated [J]. Nat Commun,2018,9(1):1393.
- [5] VILLALONA G,PRICE A,BLOMENKAMP K, et al. No gut no gain! enteral bile acid treatment preserves gut growth but not parenteral nutrition-associated liver injury in a novel extensive short bowel animal model[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr,

- 2018,42(8):1238-1251.
- [6] XU Z,SUN Y. The role of parenteral lipids in the development of hepatic dysfunction and hepatic steatosis in a mouse model of total parenteral nutrition[J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*,2019,65(1):24-30.
- [7] SORRELL M,MOREIRA A,GREEN K, et al. Favorable outcomes of preterm infants with parenteral nutrition-associated liver disease treated with intravenous fish oil-based lipid emulsion [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2017,64(5):783-788.
- [8] VILEISIS R A,INWOOD R J,HUNT C E. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice:effect of protein intake [J]. *J Pediatr*,1980,96(5):893-897.
- [9] YAN W,HONG L,WANG Y, et al. Retrospective dual-center study of parenteral nutrition-associated cholestasis in premature neonates:15 years' experience[J]. *Nutr Clin Pract*,2017,32(3):407-413.
- [10] GUPTA K,WANG H,AMIN S B. Copper supplementation in premature infants with parenteral nutrition-associated cholestasis [J]. *Nutr Clin Pract*,2018,33(5):718-724.
- [11] 游森水,钟辉,林鼎煜. 新生儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的危险因素临床研究[J]. *当代医学*,2019,25(28):157-158.
- [12] BAE H J,SHIN S H,KIM E K, et al. Effects of cyclic parenteral nutrition on parenteral nutrition-associated cholestasis in newborns[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*,2019,28(1):42-48.
- [13] GUPTA K,WANG H,AMIN S B. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature infants:role of macronutrients[J]. *J Parent Enter Nutrition*,2016,40(3):335-341.
- [14] ÖZKAN H,KÖKSAL N,DOGAN P, et al. The effectiveness of serum amyloid A for prediction of neonatal cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants[J]. *Turk J Pediatr*,2019,61(1):26-33.
- [15] CALDER P C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes:from molecules to man[J]. *Biochem Soc Trans*,2017,45(5):1105-1115.
- [16] VENTRO G,CHEN M,YANG Y, et al. Molecular impact of omega 3 fatty acids on lipopolysaccharide-mediated liver damage[J]. *J Pediatr Surg*,2016,51(6):1039-1043.
- [17] COSTA S,IANNOTTA R,MAGGIO L, et al. Fish oil-based lipid emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis [J]. *Ital J Pediatr*,2018,23,44(1):101.
- [18] YILDIZDAS H Y,POYRAZ B,ATLI G, et al. Effects of two different lipid emulsions on antioxidant status, lipid peroxidation and parenteral nutrition-related cholestasis in premature babies,a randomized-controlled study[J]. *Pediatr Neonatol*,2019,60(4):359-367.
- [19] THAVAMANI A,MHANNA M J,GROH-WAR-GO S, et al. Enteral fish oil supplementation in the resolution of parenteral nutrition associated cholestasis[J]. *J Neonatal Perinatal Med*,2019,12(1):13-20.
- [20] REPA A,BINDER C,THANHAEUSER M, et al. A mixed lipid emulsion for prevention of parenteral nutrition associated cholestasis in extremely low birth weight infants:a randomized clinical trial[J]. *J Pediatr*,2018,194:87-93.
- [21] DIAMOND I R,GRANT R C,PENCHARZ P B, et al. Preventing the progression of intestinal failure-associated liver disease in infants using a composite lipid emulsion: a pilot randomized controlled trial of SMOFlipid[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*,2017,41(5):866-877.
- [22] NG K,STOLL B,CHACKO S, et al. Vitamin E in new-generation lipid emulsions protects against parenteral nutrition-associated liver disease in parenteral nutrition-fed preterm pigs [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*,2016,40(5):656-671.
- [23] TAUBER K A,CLARK D. Can mixed lipid emulsion prevent parenteral nutrition associated cholestasis[J]. *J Perinatol*,2019,39(4):593-595.
- [24] KASIRER Y,BIN-NUN A,RAVEH A, et al. SMOFlipid protects preterm neonates against perinatal nutrition-associated cholestasis [J]. *Am J Perinatol*,2019,36(13):1382-1386.
- [25] GUTHRIE G,STOLL B,CHACKO S, et al. Rifampicin,not vitamin E,suppresses parenteral nutrition-associated liver disease development through the pregnane X receptor pathway in piglets[J]. *AJP Gastrointest Liver Physiol*,2020,318(1):G41-52.