个体化肠外营养支持对比预混肠外营养配方对急性肾损伤患者肝功能的影响Δ

张　瑞[1*]，郑　军[2]，杨　浩[1]，金小越[1#]（1.新疆医科大学第六附属医院药学部，乌鲁木齐　830002；2.新疆医科大学第六附属医院重症医学科，乌鲁木齐　830002）

中图分类号　R979.9；R459.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）04-0457-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.04.14

摘　要　目的　比较个体化肠外营养支持对比预混肠外营养配方对急性肾损伤（AKI）患者肝功能的影响。**方法**　选择2021年1月—2022年3月我院重症医学科收治的97例AKI患者，按随机数字表法分为商业预混多腔袋（MCB）组（48例）和个体化全合-营养液（COM）组（49例）。两组患者及时给予纠正可逆性病因的常规治疗，待液体复苏成功或小剂量血管活性药物血流动力学稳定后48 h内开始肠外营养支持治疗。MCB组患者给予脂肪乳氨基酸（17）葡萄糖（11%）注射液1袋，静脉输注，每日1次。COM组患者给予中/长链脂肪乳注射液（C8～24Ve）0.5～0.8 g/kg+复方氨基酸18AA-Ⅶ 1.0～1.2 g/kg+葡萄糖注射液1.5～2.5 g/kg+注射用水溶性维生素1支+脂溶性维生素注射液（Ⅱ）10 mL+多种微量元素注射液（Ⅱ）10 mL+个体化补充氯化钠、氯化钾，糖脂比5∶5、热氮比100∶1。两组患者疗程均为7 d。观察两组患者治疗前后的肝功能异常占比、肝功能指标[丙氨酸转氨酶（ALT）、总胆红素（TBIL）、天冬氨酸转氨酶（AST）]、白蛋白（ALB）、白细胞介素6（IL-6）及C反应蛋白（CRP）水平。**结果**　治疗后，MCB组患者的肝功能异常占比、ALT、AST、CRP水平均显著高于同组治疗前，且MCB组患者的肝功能异常占比、ALT、CRP水平均显著高于COM组（$P<0.05$）；COM组患者治疗前后肝功能异常占比、ALT、AST、TBIL、CRP水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　个体化肠外营养支持治疗可减少AKI患者肝损伤的发生，改善患者的营养状况。

关键词　急性肾损伤；肝损伤；个体化肠外营养；肝功能

Effects of individualized parenteral nutrition versus pre-mixed parenteral nutrition on liver function of patients with acute kidney injury

ZHANG Rui[1], ZHENG Jun[2], YANG Hao[1], JIN Xiaoyue[1]（1. Dept. of Pharmacy, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China; 2. Intensive Care Unit, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To compare the effects of individualized parenteral nutrition versus pre-mixed parenteral nutrition on liver function of patients with acute kidney injury (AKI). **METHODS** Totally 97 AKI patients in the intensive care unit of our hospital from January 2021 to March 2022 were collected and randomly divided into pre-mixed multi-chamber bag (MCB) group (48 cases) and compounded parenteral nutrition (COM) group (49 cases). The patients in both groups were given routine treatment to correct the reversible cause in time, and parenteral nutrition support treatment was started within 48 hours after the fluid resuscitation was successful or the hemodynamics of low-dose vasoactive drugs were stable. MCB group was given one bag of Fat emulsion amino acid (17) glucose (11%) injection, intravenous infusion, once a day; COM group was given Medium/long chain Fat emulsion injection (C8-24Ve) 0.5-0.8 g/kg+Compound amino acid 18AA-Ⅶ 1.0-1.2 g/kg+Glucose injection 1.5-2.5 g/kg+one Water soluble vitamin injection+Fat-soluble vitamin injection (Ⅱ) 10 mL+Multiple trace element injection (Ⅱ) 10 mL+individualized supplement of sodium chloride and potassium chloride, with a ratio of glucose to lipid of 5∶5 and a ratio of heat to nitrogen of 100∶1. The treatment course of both groups lasted for 7 days. The percentage of abnormal liver function, the levels of liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), aspartate transaminase

Δ**基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.81760749）；新疆医科大学第六临床医学院（第六附属医院）2020年科研专项基金资助项目

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0991-2615177。E-mail：zhangrui9346@163.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士。研究方向：临床药学、民族药药理学。电话：0991-2615177。E-mail：jinxiaoyue0112@163.com

(AST)], albumin (ALB), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) were observed in 2 groups before and after treatment. **RESULTS** After treatment, the ratio of liver dysfunction, the levels of ALT, AST and CRP in MCB group were significantly higher than before treatment; the ratio of liver dysfunction, the levels of ALT and CRP in MCB group were significantly higher than COM group ($P<0.05$). There were no statistical significance in the ratio of liver dysfunction, the levels of ALT, AST, TBIL and CRP in COM group before and after treatment ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Individualized parenteral nutrition support treatment can reduce the occurrence of liver injury and improve the nutritional status of AKI patients.

KEYWORDS acute kidney injury; liver injury; individualized parenteral nutrition; liver function

急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)是一种常见的临床急危重症,常伴有电解质紊乱、多个脏器衰竭等严重的短期并发症或慢性肾病等长期并发症[1-2]。我院营养药师在临床工作中发现,发生AKI的重症患者往往会迅速出现蛋白质-能量营养不良(protein-energy wasting,PEW),这是加剧患者肾损伤及增加病死率的重要因素之一[3]。AKI患者早期炎症状态会引起相关肝损伤[4],虽然营养支持治疗已成为AKI以及进行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy,CRRT)中不可缺少的一部分,但其也可引起营养相关的胆汁淤积和肝功能异常[5-7]。

目前,临床肠外营养支持治疗以商业预混多腔袋(multi-chamber bag,MCB)和个体化配制的全合一营养液(compounded parenteral,COM)为主,主要用于改善患者营养状态,减少不良预后。但因各类患者病情不同,对营养素和能量的需求也不同,因此合理、安全、有效地实施肠外营养支持治疗就显得尤为重要。为提高AKI患者肠外营养支持治疗的疗效,减少肝损伤等相关并发症的发生,本研究比较了COM肠外营养支持与MCB肠外营养配方对AKI患者肝功能及相关炎症因子的影响,以明确早期COM肠外营养支持对AKI患者肝功能的保护作用,为AKI患者肠外营养支持治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)继发性AKI患者;(2)血清肌酐值≥140 μmol/L;(3)符合《2012年改善全球肾脏病组织(kidney disease improving global outcomes,KDIGO)指南》中的诊断标准[8]。

本研究的排除标准为:(1)既往肾小球肾炎、肾病综合征、慢性肾功能不全或长期进行CRRT的慢性肾功能衰竭者;(2)妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 研究对象

选择2021年1月—2022年3月我院重症医学科收治的97例AKI患者,将所有患者按随机数字表法分为MCB组(48例)和COM组(49例)。两组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation scoring systems Ⅱ,APACHEⅡ)评分、AKI分期等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。结果见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,审批号为LFYLLSC20200907-18。所有患者均签署知情同意书。

表1 两组患者的基本资料比较

组别	n	男性/女性(例)	年龄/岁	APACHEⅡ评分($\bar{x}\pm s$)/分	AKI分期/例		
					Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期
MCB组	48	26/22	75.54±11.61	18.85±1.64	24	12	12
COM组	49	31/18	79.22±9.68	17.04±1.29	31	10	8

1.3 治疗方法

根据AKI的管理及《成人重症患者营养支持疗法实施与评定指南》[9],两组患者及时给予纠正可逆性病因的常规治疗,待液体复苏成功或小剂量血管活性药物血流动力学稳定后48 h内开始肠外营养支持治疗[9]。MCB组患者给予脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液{四川科伦药业股份有限公司,国药准字H20173381,规格1 440 mL/袋[20%脂肪乳注射液255 mL,11%复方氨基酸注射液(17)300 mL,11%葡萄糖注射液885 mL]}1袋,静脉输注,每日1次。COM组患者给予中/长链脂肪乳注射液(C8~24Ve)[西安立邦制药有限公司,国药准字H20123435,规格100 mL∶5 g(大豆油与5 g中链甘油三酸酯与0.8 g卵磷脂与2.5 g甘油)]0.5~0.8 g/kg+复方氨基酸18AA-Ⅶ[辽宁海思科制药有限公司,国药准字H20103264,规格200 mL∶20.650 g(按总氨基酸计)]1.0~1.2 g/kg+葡萄糖注射液(中国大冢制药有限公司,国药准字H20043272,规格20 mL∶10 g)1.5~2.5 g/kg+注射用水溶性维生素(费森尤斯卡比华瑞制药有限公司,国药准字H32023002)1支+脂溶性维生素注射液(Ⅱ)(费森尤斯卡比华瑞制药有限公司,国药准字H32023138,规格10 mL)10 mL+多种微量元素注射液(Ⅱ)(费森尤斯卡比华瑞制药有限公司,国药准字H32023907,规格10 mL)10 mL+个体化补充氯化钠和氯化钾,糖脂比为5∶5、热氮比为100∶1。两组患者疗程均为7 d。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后的肝功能异常占比、肝功能指标[丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、总胆红素（total bilirubin，TBIL）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）]、白蛋白（albumin，ALB）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）。肝功能异常标准为：重症加强护理病房期间血清ALT或直接胆红素（direct bilirubin，DBIL）升高至正常值2倍以上，或血清AST和TBIL同时升高，且其中至少有一项升高至正常值上限2倍以上。采用eCL8000型全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂盒（深圳普门科技股份有限公司）检测血清IL-6水平；采用Getein1600型全自动荧光免疫定量分析仪及配套试剂盒（基蛋生物科技股份有限公司）检测CRP水平；采用cobas701型全自动生化分析仪[罗氏诊断产品（上海）有限公司]检测TBIL、ALT、AST、ALB水平。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计数资料以率表示，采用χ^2检验。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较若符合方差齐性，采用t检验；不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，采用非参数检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肝功能异常占比比较

治疗前，两组患者肝功能异常占比比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，MCB组患者的肝功能异常占比显著高于同组治疗前，且显著高于COM组（$P<0.05$）；COM组患者治疗前后的肝功能异常占比比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

表2 两组患者治疗前后肝功能异常占比比较[例（%）]

组别	n	治疗前	治疗后
MCB组	48	11(0.23)	30(0.63)^{ab}
COM组	49	13(0.26)	20(0.41)

a：与治疗前比较，$P<0.05$；b：与COM组比较，$P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后肝功能指标比较

治疗前，两组患者的ALT、AST、TBIL水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，MCB组患者的ALT、AST水平均显著高于同组治疗前，且MCB组ALT水平显著高于COM组（$P<0.05$）；COM组患者治疗前后的ALT、AST、TBIL水平及MCB组患者治疗前后的TBIL水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。

2.3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平及ALB水平比较

两组患者治疗前后的IL-6、ALB水平，COM组治疗前后的CRP水平及两组患者治疗前CRP水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，MCB组患者的CRP水平显著高于同组治疗前，且显著高于COM组（$P<0.05$）。结果见表4。

表3 两组患者治疗前后肝功能指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	时段	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	TBIL/(μmol/L)
MCB组	48	治疗前	17.60(11.40,31.12)	26.60(18.90,51.13)	14.30(8.85,23.55)
		治疗后	40.40(18.55,115.88)^{ab}	75.50(26.08,168.28)^{a}	20.80(10.38,41.18)
COM组	49	治疗前	22.30(12.15,60.60)	29.80(22.95,67.20)	15.70(10.00,35.15)
		治疗后	21.90(14.70,49.60)	35.20(25.65,121.80)	15.10(10.30,23.70)

a：与治疗前比较，$P<0.05$；b：与COM组比较，$P<0.05$

表4 两组患者血清炎症因子水平和ALB水平比较

组别	n	时段	CRP[$M(P_{25},P_{75})$]/(mg/L)	IL-6[$M(P_{25},P_{75})$]/(ng/L)	ALB($\bar{x}\pm s$)/(g/L)
MCB组	48	治疗前	62.05(20.22,136.32)	75.28(28.64,264.58)	32.97±5.48
		治疗后	94.50(41.30,171.90)^{ab}	106.18(35.11,251.15)	34.61±6.05
COM组	49	治疗前	62.90(26.40,131.05)	76.00(39.31,179.95)	34.98±5.71
		治疗后	61.30(30.75,102.05)	77.00(40.78,159.05)	35.96±3.56

a：与治疗前比较，$P<0.05$；b：与COM组比较，$P<0.05$

3 讨论

AKI患者由于内源性炎症因子和分解代谢激素大量释放、尿毒症毒素积蓄、代谢性酸中毒以及胰岛素抵抗的影响，使患者体内呈高分解代谢状态，由于代谢紊乱及CRRT治疗，AKI患者常发生PEW，这对预后产生了不良影响，而恰当的肠外营养支持能够改善不良预后[3]。ALB是人体血浆中最主要的蛋白质，可反映机体的营养状态，给予COM肠外营养支持治疗，既可补充较多能量又可提高蛋白质合成率[10]。本研究中，两组患者治疗前后的ALB水平比较，差异无统计学意义，这可能与血清ALB的半衰期较长（约20 d），合成速度较慢有关[11]，这提示ALB用于早期评估患者营养状况的准确度有限，治疗过程中需要持续动态监测ALB。

肠外营养相关性肝损伤（parenteral nutrition-associated liver disease，PNALD）是持续全肠外营养支持最严重的代谢性并发症之一。有研究显示，成人PNALD发生率为20%～75%[12]。PNALD的病因是多方面的，患者方面包括疾病状态、长期禁食等；肠外营养方面包括营养组分失衡、必要营养素缺乏等[13]。目前，肝损伤仍是通过血清生化指标来定义，包括ALT、AST、碱性磷酸酶或γ-谷氨酰转肽酶的血清浓度升高，全肠外营养支持引起的PNALD开始以转氨酶轻度升高为主，随后各个生化指标均出现异常[14]。本研究结果显示，治疗后，MCB组患者的ALT、AST水平均显著高于同组治疗前，且MCB组患者ALT水平显著高于COM组；COM组患者治疗前后的ALT、AST、TBIL水平及MCB组患者治疗前后的TBIL水平比较，差异均无统计学意义；MCB组患者的肝功能异常占比显著高于同组治疗前及COM组，这提示个体化肠外营养支持治疗能够减少AKI患者肝损伤的发生。

在AKI发生发展过程中，一方面疾病本身、毒素、炎症因子可引起肝细胞氧化应激、炎症反应；另一方面肾小球滤过率减退使得药物在体内滞留，而发生肝损伤[15]。近年来有学者认为，AKI是一种炎症综合征[16]，而炎症因子水平升高可导致血管内皮损伤、毛细血管通透性增加、微循环障碍，以致肝脏缺血、缺氧，最终引发肝损伤[17]。IL-6为促炎因子，可以反映体内的炎症状态，亦被认为是介导肾损伤的炎症因子[18]。IL-6和CRP存在强相关性，CRP水平可以反映机体炎症程度[19]。本研究中，治疗后，MCB组患者的CRP水平显著高于同组治疗前及COM组，而COM组患者治疗前后的CRP水平比较，差异均无统计学意义，这可能与个体化肠外营养支持治疗能减少肝损伤有关。

综上所述，个体化肠外营养支持治疗可减少AKI患者肝损伤的发生，改善患者的营养状况。本研究的局限性为：纳入的样本量较小，观察时间较短，故所得结论尚需更多大样本研究进一步证实。

参考文献

[1] OJO B, CAMPBELL C H. Perioperative acute kidney injury: impact and recent update[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2022, 35(2): 215-223.

[2] 许华，王兵，王勇强. 急性肾损伤的早期诊断和治疗热点及新进展[J]. 中华急诊医学杂志，2017，26(9)：992-994.

[3] 许媛. 急性肾损伤患者怎样做到恰当的营养支持[J]. 中华重症医学电子杂志，2018，4(1)：9-13[2022-04-10]. https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZZYD201801005&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ.

[4] HUKKINEN M, MUTANEN A, PAKARINEN M P. Small bowel dilation in children with short bowel syndrome is associated with mucosal damage, bowel-derived bloodstream infections, and hepatic injury[J]. Surgery, 2017, 162(3): 670-679.

[5] 王晋. 肝移植术后AKI患者中CRRT的临床应用及影响因素[D]. 福州：福建医科大学，2018.

[6] 石春霞，王瑶，陈倩，等. 细胞外组蛋白在肝损伤炎症过程中的作用进展[J]. 中华肝脏病杂志，2021，29(11)：1124-1127.

[7] 陈婧，李文刚，刘晓燕，等. 感染诱发急性肾损伤在慢加急性肝衰竭中的临床特点[J]. 中华肝脏病杂志，2020，28(5)：397-402.

[8] 郭锦洲. 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南：急性肾损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志，2013，22(1)：57-60.

[9] 王新颖. 2016年成人危重症病人营养支持治疗实施与评价指南解读[J]. 肠外与肠内营养，2016，23(5)：263-269.

[10] 朱然，马晓春. 外科血液净化病人的营养治疗[J]. 中国实用外科杂志，2010，30(11)：930-932.

[11] 朱彬，邹聪聪，郑昕. 终末期肝病的营养不良评价体系和营养支持治疗[J]. 临床肝胆病杂志，2017，33(9)：1699-1706.

[12] 屈伟，任娟，陈志高. 住院患者全肠外营养相关性肝损伤危险因素分析[J]. 实用药物与临床，2020，23(1)：62-65.

[13] 魏来，赵春景. 临床药师参与肠外营养相关性肝损害患者治疗的药学监护[J]. 中国药房，2017，28(17)：2429-2432.

[14] 蒋华，周江，戴林峰，等. 危重病患者肝损伤的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版)，2015，34(6)：1041-1044.

[15] LEE S A, COZZI M, BUSH E L, et al. Distant organ dysfunction in acute kidney injury: a review[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 72(6): 846-856.

[16] PICKKERS P, MURRAY P T, OSTERMANN M. New drugs for acute kidney injury[J]. Intensive Care Med, 2022, 48(12): 1796-1798.

[17] 孙晓玉. 脓毒症肝损伤患者应用早期肠内营养与肠外营养临床疗效的比较[D]. 沈阳：中国医科大学，2017.

[18] 方红龙，陈娟，陈梅琴，等. 肠内免疫营养对脓毒症患者急性肾损伤发生的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志，2018，25(1)：62-65.

[19] VERWIJMEREN L, BOSMA M, VERNOOIJ L M, et al. Associations between preoperative biomarkers and cardiac surgery-associated acute kidney injury in elderly patients: a cohort study[J]. Anesth Analg, 2021, 133(3): 570-577.

（收稿日期：2022-07-03　修回日期：2023-01-12）

（编辑：陈　宏）