

文章编号:1005-6947(2007)06-0595-03

· 简要论著 ·

# 肠外营养支持与相关性胆汁淤积的临床研究

张陵武, 李金明, 钟先荣

(广西医科大学第九附属医院 普通外科, 广西 北海 536000)

**摘要:**为研究肠外营养(PN)相关性胆汁淤积(PNAC)的发生率及其影响因素及敏感指标。笔者回顾分析在外科和ICU应用PN支持治疗5~28d的108例危重病例的临床资料。结果显示PNAC发生率为33.3%,PNAC组所有肝功能、胆红素等相关指标的异常率均高于无PNAC组,两组间差异有显著性( $P < 0.05$ )。原有肝功能损害或合并低蛋白血症、感染,或PN成分的含量过大者PNAC发生率显著增高( $P < 0.05$ );尤其全肠外营养(TPN)天数过长对其发生具有非常显著意义( $P < 0.01$ )。提示原有肝功能损害或合并低蛋白血症、感染、PN持久(特别是TPN过长)或PN所含能量过大为其影响因素;动态监测血清TBA及部分肝功能、胆红素代谢指标有利于早期发现PNAC。

[中国普通外科杂志,2007,16(6):595-597]

**关键词:** 胃肠肠外营养/副作用; 胆汁淤积/继发性; 影响因素

**中图分类号:** R151.4; R656.6

**文献标识码:** B

肠外营养(PN)作为营养支持的重要手段,在外科乃至危重症患者救治中所发挥的作用已成共识,但其并发的相关性胆汁淤积(parenteral nutrition associated cholestasis PNAC)也日益受到重视。现将我院应用PN支持治疗的患者108例的临床资料进行回顾性分析,以探讨其与PNAC发生有关的影响因素及敏感诊断指标,为预防和及

时诊治提供依据。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

本组男61例,女47例;年龄23~88( $56.3 \pm 32.2$ )岁,胃肠疾患并发肠痿、吻合口痿26例,肝胆胰疾患术后51例,其他恶性肿瘤致衰竭者19例,心血管疾病危重症12例。对所有患者的原发病给予相应处理。有阻塞性黄疸者先作胆道有效引流,生命体征平稳后开始PN支持,其中32例患者TPN超过13d以上。

**收稿日期:**2007-03-05; **修订日期:**2007-06-01。

**作者简介:**张陵武,男,江苏泗洪人,广西医科大学第九附属医院副主任医师,主要从事胃肠、肝胆外科方面的研究。

**通讯作者:**张陵武 E-mail:wling56@yahoo.com.cn

[11] Siani A, Flaishman I, Rossi A, *et al.* Indications and results of endovenous laser treatment (EVLV) for greater saphenous vein incompetence. Our experience [J]. *Minerva Cardioangiologica*, 2006, 54(3):369-376.

[12] Marston WA, Owens LV, Davies S, *et al.* Endovenous saphenous ablation corrects the hemodynamic abnormality in patients with CEAP clinical class 3-6 CVI due to superficial reflux [J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2006, 40(2):125-130.

[13] Labropoulos N, Bhatti A, Leon L, *et al.* Neovascularization after great saphenous vein ablation [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006, 31(2):219-222.

[14] 祁光裕,王曙逢,禄韶英,等. 腔内激光治疗静脉曲张的探讨 [J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 15(5):335-337.

[15] Proebstle TM, Sandhofer M, Kargl A, *et al.* Thermal damage of the inner vein wall during endovenous laser treatment: key role of energy absorption by intravascular blood [J]. *Dermatol Surg*, 2002, 28(7):596-600.

[16] Mekako AI, Hatfield J, Bryce J, *et al.* A nonrandomised controlled trial of endovenous laser therapy and surgery in the treatment of varicose veins [J]. *Ann Vasc Surg*, 2006, 20(4):451-457.

[17] Dunst KM, Huemer GM, Wayand W, *et al.* Diffuse phlegmonous phlebitis after endovenous laser treatment of the greater saphenous vein [J]. *J Vasc Surg*, 2006, 43(5):1056-1058.

[18] Puggioni A, Kalra M, Carmo M, *et al.* Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of the great saphenous vein: analysis of early efficacy and complications [J]. *J Vasc Surg*, 2005, 42(3):488-493.

[19] Pannier F, Rabe E. Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of saphenous varicose veins [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2006, 47(1):3-8.

[20] Mundy L, Merlin TL, Fitridge RA, *et al.* Systematic review of endovenous laser treatment for varicose veins [J]. *Br J Surg*, 2005, 92(10):1189-1194.

## 1.2 PN 方法

肠外营养液所给予的非蛋白热量为 105 ~ 125 kJ/(kg·d), 热氮比为 120 ~ 150:1, 糖脂比为 1 ~ 2:1。氮由 7% 凡命和支链氨基酸液提供, 脂肪由 20% 脂肪乳剂提供。同时补充水溶性及脂溶性维生素、微量元素、磷制剂(均为华瑞公司产品)。胰岛素、电解质和葡萄糖供给量根据血生化、血糖监测作相应调整, 配制成“全合一”营养混合液。经颈内或颈外静脉插管输注, 平均每天输注 14h。本组 PN 支持 5 ~ 28d, 平均(20.8 ± 5.6)d。根据住院期间 PN 持续时间、TPN 天数、PN 成分及每周的实验室监测指标进行综合分析。

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件, 应用 *t* 检验及方差分析进行组间均值差异的显著性检验。

## 2 结果

### 2.1 PNAC 发生率及发生时间

本组 PNAC 发生率 33.3% (36/108), 其中男 16 例, 女 20 例, 年龄 26 ~ 85 (56.6 ± 31.7) 岁。淤胆发生时间在 PN 支持 5 ~ 17 (平均 9.2 ± 4.9)d, 最初血清 TBA, 谷氨酰基转换酶 (GGT), 碱性磷酸酶 (AKP), 谷丙转氨酶 (ALT) 升高, 继之血清直接胆红素 (DBIL), 总胆红素 (TBIL), 谷草转氨酶 (AST) 及 DBIL/TBIL 升高 (均指高于正常值); TBA 超过正常 10 ~ 15 倍以上 (表 1)。发生 PNAC 的 36 例患者中, 有 11 例原发疾病黄疸加重或延迟消退, 有 5 例原已消退的黄疸再现。

### 2.2 PN 相关生化指标比较

按有、无 PNAC, 将 108 例患者分成 2 组进行检测。结果显示, PNAC 组所有指标高于无 PNAC 组, 两组间差异有显著性 (表 1)。

表 1 无 PNAC 组与 PNAC 组部分血生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	无 PNAC 组 (n=72)	PNAC 组 (n=36)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
ALT (U/L)	233 ± 12	358 ± 28	25.46	<0.05
AST (U/L)	55 ± 92	172 ± 66	7.29	<0.05
GGT (U/L)	63 ± 27	232 ± 33	27.49	<0.01
TBA (μmol/L)	42 ± 12	126 ± 23	20.36	<0.05
DBIL (μmol/L)	59.3 ± 6.7	106.8 ± 13.7	19.49	<0.05
TBIL (μmol/L)	9.3 ± 3.4	58.4 ± 6.8	40.48	<0.05
DBIL/TBIL (%)	23.5 ± 15.5	67.9 ± 13.4	14.91	<0.01

### 2.3 PNAC 影响因素分析

结果显示, 年龄、性别、体重、原发疾病种类在两组间差异无显著性。本组中, 原有肝功能损害者 48 例, 其中 26 例 (54.2%) 发生 PNAC, 而肝功能正常的 60 例中仅 10 例 (16.7%) 发生 PNAC ( $P < 0.05$ )。合并低蛋白血症者 62 例中有 27 例 (43.5%) 发生 PNAC, 血浆蛋白正常的 46 例中仅 9 例 (19.5%) 发生 PNAC ( $P < 0.05$ )。合并感染者 76 例中有 31 例 (40.8%) 发生 PNAC, 无感染的 32 例中, 仅 5 例 (15.6%) 发生 PNAC ( $P < 0.05$ )。PN 和 TPN 持续时间 (d), PN 成分的含量均为其影响因素 (表 2)。

表 2 PN 相关指标中 PNAC 的影响因素 ( $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	无 PNAC 组 (n=72)	PNAC 组 (n=36)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
PN 持续时间 (d)	12.8 ± 3.9	20.8 ± 5.6	7.57	<0.05
TPN 天数 (d)	3.2 ± 3.5	8.3 ± 2.9	7.77	<0.01
静脉非蛋白热量所占比例 (%)	37.9 ± 17.7	75.7 ± 43.3	5.00	<0.05
静脉输液量超过全日液量 50% 天数 (d)	16.0 ± 6.5	30.6 ± 17.8	4.74	<0.05
脂肪乳累计用量 (g/kg)	121.5 ± 29.2	258.9 ± 52.3	14.50	<0.05
氨基酸累计用量 (g/kg)	112.8 ± 22.9	226.7 ± 25.2	22.29	<0.05

### 2.4 预后

36 例 PNAC 患者在停用或减少 PN 5 ~ 26 (7.6 ± 5.8)d 后, 血清胆红素, TBA, GGT, AST 恢复正常或 PN 前水平。

## 3 讨论

### 3.1 诊断及早期敏感指标

PNAC 目前尚无统一标准, 多数人赞同应综合临床症状、生理、组织病理、临床化学等多项指标综合评估<sup>[1]</sup>。概括相关文献, 其指标主要有<sup>[2]</sup>: (1) PN 持续 14d 以上; (2) 临床出现黄疸或黄疸延迟, 尿胆红素升高、浅色或无胆红素粪便而不能原发疾病所解释; (3) 肝活检胆汁淤积、门静脉炎症或胆管增生等改变; (4) 临床化学血清胆红素, TBA, AST, GGT, AKP 升高, DBIL > 26 ~ 51 μmol/L, 伴有 DBIL/TBIL > 50%。新近研究<sup>[2]</sup>发现血清 TBA 和 GGT 浓度在 PNAC 早期即升高, 且与组织学改变相关, 提示血清 TBA 和 GGT 浓度可能是诊断 PNAC 的敏感指标。本组 PNAC 患者血清 TBA 及 GGT 持续升高, 并显著高于无 PNAC 患者。

### 3.2 相关影响因素

(1)原发病:包括肝功能异常、低蛋白血症、早产儿及低出生体重儿可单独或协同导致淤胆。本组大多为手术及危重病例,机体属应激或衰竭状态,原有肝功能损害或低蛋白血症者的PNAC发生率明显高于肝功能或血浆蛋白正常者。肝功能损害可直接导致胆汁淤积,而机体在应激或衰竭状态下,由于脂蛋白酶活性改变及胰岛素抵抗,限制了游离脂肪酸的摄取,而游离脂肪酸与血浆清蛋白有较高的亲和力,游离脂肪酸的增高和血浆清蛋白的降低,阻碍了胆红素结合排泄而产生淤胆。(2)感染:尤其有腹腔或全身感染。本组合并感染者PNAC发生率明显增高,且与严重程度有关。细菌内毒素、炎性细胞因子使胆囊收缩素分泌受到抑制,胆汁酸在小肠内的浓度及回吸收均降低,使胆道系统内胆汁流速降低,胆汁成分改变,胆汁在胆管内滞留而致胆汁淤积。(3)PN和或TPN过长:本组结果发现,PN使用时间过久、尤其是TPN持续时间越长,PNAC发生率就越高。禁食后胃肠道缺乏正常刺激,胃肠道激素正常分泌受抑制,引起胃肠道动力不足,肝脏胆汁分泌减少,胆汁在胆道中的流动受抑制,均可导致胆汁中的胆盐浓度增高有关;胆囊排空障碍及具有肝毒性的胆酸生成增加,造成肝损害和胆汁淤积。(4)营养液成分及其比例失调:营养液中葡萄糖、脂肪乳剂、氨基酸、维生素、微量元素等成分的质和量以及相互间的比例不当,均已证实与TPN淤胆有一定关联<sup>[1]</sup>。本组研究显示,PN成分的含量如脂肪乳、氨基酸过多是其危险因素之一,尤其是长链脂肪酸、芳香族氨基酸过多可造成肝脏损害,缺乏丝氨酸、蛋氨酸等含有甲基的氨基酸,容易诱发胆汁淤积<sup>[3]</sup>。

### 3.3 防范措施及策略改进

(1)尽早开始肠内营养(EN)。PN与EN交替的周期性输注,可缩短PN及TPN的时间,尽早

恢复胃肠道功能<sup>[4]</sup>,并且减少对肝功能影响和腹腔感染发生<sup>[5]</sup>。(2)控制PN用量,改变胃肠外营养液的成份。如避免非蛋白热量过多、合理配方等。对于危重患者的合理营养支持最好按实际测得的能量消耗供给营养底物;过多地供给能量与蛋白质,不仅不能改善患者的营养状态,反而对机体有害<sup>[6]</sup>。同时注重如谷氨酰胺、精氨酸、亚油酸、短链脂肪酸以及微生态营养的合理比例,是提高PN安全性的有效措施。(3)尽量避免感染和积极控制感染。是降低PN发生率的重要环节之一。PN过程中适当应用相应抗菌药物(甲硝唑)可减轻肝损害和胆汁淤积<sup>[7]</sup>。给予乙酰水杨酸,干扰素-a,维生素E和猪胆囊收缩素、熊脱氧胆酸均可使血清TBA明显降低。此外应当特别注意及时纠正低蛋白血症,改善和维护肝功能。

### 参考文献:

- [1] 张洪海,李宁.全肠外营养所致淤胆的研究与进展[J].肠外与肠内营养,2000,7(3):177-181.
- [2] 李卉,冯琪.新生儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的危险因素[J].中华围产医学杂志,2005,8(5):353-355.
- [3] Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, et al. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition [J]. Gastroenterology, 1993,104(1):286-301.
- [4] 陈子华,陈志康,张其建,等.胃肠道肿瘤患者围手术期肠内营养的应用及疗效分析[J].中国普通外科杂志,2006,15(10):812-814.
- [5] 郝胜华,刘飞龙,叶启发.肠内、肠外营养对门静脉高压症患者术后恢复的影响[J].中国普通外科杂志,2006,14(6):417-419.
- [6] 任建安,黎介寿.危重病人营养与代谢支持策略的演变[J].肠外与肠内营养,2001,8(3):173-176.
- [7] Kubota A, Okada A, Imura K, et al. The effect of metronidazole on TPN-associated liver dysfunction in neonates [J]. J Pediatr Surg, 1990,25(6):618-621.