



河南省科技著作出版资助项目

危重症患者营养的 理论与实践

WEIZHONGZHENG
HUANZHE YINGYANG DE
LILUN YU SHIJIAN

于洪涛◎主编

中原出版传媒集团
大地传媒

河南科学技术出版社



河南省科技著作出版资助项目

危重症患者营养的 理论与实践

WEIZHONGZHENG HUANZHE YINGYANG DE
LILUN YU SHIJIAN

于洪涛 主编

河南科学技术出版社
· 郑州 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

危重症患者营养的理论与实践 / 于洪涛主编. — 郑州: 河南科学技术出版社, 2017. 8

ISBN 978 - 7 - 5349 - 8788 - 5

I. ①危… II. ①于… III. ①险症-临床营养-治疗学-研究
IV. ①R459.3 ②R459.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 148378 号

出版发行: 河南科学技术出版社

地址: 郑州市经五路 66 号 邮编: 450002

电话: (0371) 65737028 65788613

网址: www.hnstp.cn

策划编辑: 李喜婷 武丹丹

责任编辑: 武丹丹

责任校对: 王俪燕

封面设计: 张 伟

责任印制: 朱 飞

印 刷: 河南新华印刷集团有限公司

经 销: 全国新华书店

幅面尺寸: 185mm × 260mm

印张: 23.25

字数: 523 千字

版 次: 2017 年 8 月第 1 版

2017 年 8 月第 1 次印刷

定 价: 98.00 元

如发现印、装质量问题, 影响阅读, 请与出版社联系并调换。

作者简介

于洪涛,主任医师、硕士研究生导师,河南省胸科医院呼吸内科主任。从事呼吸疾病临床研究 30 余年,擅长慢性阻塞性肺疾病、哮喘、支气管扩张、肺炎、内科各种疑难杂症及呼吸危重症的诊断与治疗。中国医师协会呼吸医师分会委员,中华老年学学会老年医学委员会呼吸和危重症专家委员会常务委员,河南省医师协会副会长,河南省医学会呼吸专业委员会常务委员。

发表学术论文多篇,主持营养支持与血糖控制对呼吸危重症患者的影响、氯己定体表清洗对降低 RICU(呼吸重症监护病房)患者医院内感染作用的研究、呼吸机相关性肺炎危险因素研究、呼吸重症监护病房监护及治疗技术等科研项目并多次获奖。2001 年建立了河南省第一家 RICU。先后被授予“人民健康好卫士”“科技拔尖人才”“医疗卫生系统先进工作者”等荣誉称号。



前 言

随着医学科技的进步,危重症医学得到了迅速的发展。就我国来讲,进入 21 世纪以来,不仅一些教学医院和大型医院建立了重症监护病房,现在许多省份的县级医院也建立了重症监护病房。从功能分类看,不同的重症监护病房,如外科 ICU、内科 ICU、呼吸科 ICU 等都在建立。这些 ICU 的建立,不仅对平时危重症患者的救治起到了决定性的作用,而且对突发公共卫生事件危重症患者的救治也起着不可替代的作用。

危重症救治方面的理论和技术也在不断发展。肾脏替代、心脏辅助、人工肺、机械通气等手段可以在短期内保持患者衰竭器官的功能有所替代。感染性休克的救治、急性呼吸窘迫综合征的救治也不断有新的理论和实践指南推出。一批批危重症专业的研究生进入临床工作,为重症医学的进步带来了新的力量。因此,近十年我国危重症医学的规模、质量和发展速度都是过去无法比拟的。

虽然我国少数医院重症营养治疗的起点很高,工作起步也很早,但是,毋庸讳言,在我国重症医学领域,大部分医院在营养治疗方面还是比较落后的,甚至营养治疗的观念还没有建立。营养师很少参与危重症患者的营养评估和治疗决策,危重症患者的营养治疗由临床医生决定,而决定的正确与否只能取决于医生对营养治疗是否有兴趣,以及医生在营养治疗方面的素养。实际上,危重症患者营养治疗的适当与否与患者的预后密切相关。一个适当的营养治疗过程会降低危重症患者的病死率,降低危重症患者的院内感染率,减少患者的住院时间,减少患者的住院花费;而不适当的营养治疗或者不做营养治疗,则患者预后不良,花费增加。在欧美国家,危重症患者的营养治疗组织严密,程序规范,不断有危重症营养新理论、新技术、新指南推出,非常值得我们借鉴。编写本书的目的,正是为了提高国内临床医生对危重症营养治疗的认识,规范营养治疗的评估和操作。

本书从危重症患者机体发生的病理生理变化开始,对比了危重症患者与正常人的生理、生化的不同,描述了不同营养素的需要,以及在危重症状态下这些营养素需求的新变化;对危重症患者宏量营养素的组分及对机体的作用进行了详细的阐述,对人体所需要的微量元素和维生素在危重症疾患中的代谢及其功能、营养进行了分析。另外从临床应用角度揭示了如何对患者进行营养评估以及评估方法的选择。本书利用较大篇幅详细说明了肠内营养、肠外营养的适应证、用量、使用方法,不同营养制剂的选择、营养供给途径及途径的建立方法,并发症的预防。在介绍营养治疗的基础知识后,本书对临床常见的危重症营养治疗方法也做了介绍,以利于读者面对临床具体情况时可以更快地选择较可靠的营养治疗方法。另外本书还介绍了营养基因组学的一些基本知识。最后,对危重症营养治疗的伦理学原则进行了描述和解释,希望临床医生在进行营养治疗时,遵循伦

理学原则,而不要背离这些原则。

本书参考了国际上关于危重症营养治疗的最新进展和我自己在临床、科研、教学中的体会,编写而成。希望本书有利于普及危重症营养治疗的理论和方法,有利于临床工作者和医学研究生的学习和提高。崔佳佳医生为本书做了许多工作,一并致谢。

于洪涛
2016 年秋

目 录

第一章	危重症患者机体发生的改变	(1)
第一节	危重症患者的内分泌改变	(1)
第二节	危重症患者的神经系统改变	(5)
第三节	危重症患者的代谢改变	(8)
第四节	危重症患者重要器官的改变	(12)
第五节	危重症患者细胞因子的改变	(17)
第六节	危重症应激的发生与转归	(20)
第二章	危重症患者的宏量营养代谢	(23)
第一节	碳水化合物代谢和危重症状态下的变化	(23)
第二节	脂肪代谢和危重症状态下的变化	(32)
第三节	蛋白质和氨基酸代谢及危重症状态下的变化	(41)
第三章	危重症患者对宏量营养的需求	(53)
第一节	碳水化合物供给的剂量、途径和风险	(53)
第二节	脂类供给的剂量、途径和风险	(59)
第三节	蛋白质和氨基酸供给的剂量、途径和风险	(69)
第四章	危重症患者液体、电解质和酸碱平衡的需要	(81)
第一节	正常机体的体液代谢	(81)
第二节	危重症患者水、电解质、酸碱失衡及原因	(84)
第三节	危重症患者水、电解质失衡的判断和处理	(91)
第四节	危重症患者酸碱失衡的判断和处理	(97)
第五节	实施营养治疗对水、电解质、酸碱失衡的影响	(106)
第五章	危重症患者维生素和微量元素的需要和供给	(112)
第一节	维生素及对人体的作用	(113)
第二节	微量元素及对人体的作用	(122)
第三节	维生素和微量元素在危重症患者中的使用	(127)
第六章	危重症患者所需要的其他营养	(135)
第一节	危重症患者在住院期间发生应激反应的相关原因和营养相关性预防	(135)
第二节	膳食纤维的生理作用和在危重症患者中的应用	(143)
第三节	肠道的免疫功能	(149)

第四节	免疫营养及特殊营养	(159)
第七章	营养基因组学与危重症	(172)
第一节	营养基因组学的一些基本概念	(172)
第二节	氧化应激与营养基因组学	(176)
第三节	应激疾病与营养基因组学	(183)
第八章	危重症患者的营养评估	(187)
第一节	住院患者的一般营养评价	(187)
第二节	间接热量仪的使用	(196)
第三节	营养筛查和营养评定	(202)
第九章	危重症患者的肠内营养	(213)
第一节	危重症患者肠内营养的优势与问题	(213)
第二节	危重症患者肠内营养的实施途径	(217)
第三节	危重症患者肠内营养实施过程中的监测与调整	(223)
第四节	危重症患者肠内营养制剂的选择	(232)
第十章	危重症患者肠内营养的实施流程	(238)
第一节	危重症患者肠内营养治疗方案的建立	(238)
第二节	危重症患者肠内营养治疗方案实施过程中的评估和再评估	(245)
第三节	危重症患者特殊疾病配方的讨论	(257)
第十一章	危重症患者的肠外营养	(266)
第一节	危重症患者肠外营养通路的建立	(266)
第二节	肠外营养的适应证和禁忌证	(274)
第三节	危重症患者肠外营养风险监测和处理	(281)
第四节	肠外营养制剂的配制和管理	(293)
第十二章	不同危重症患者的营养治疗	(303)
第一节	危重肺部疾病的营养治疗	(303)
第二节	器官衰竭的营养治疗	(311)
第三节	急性胰腺炎的营养治疗	(326)
第四节	癌症患者的营养治疗	(334)
第五节	危重神经疾病的营养治疗	(343)
第十三章	营养治疗的伦理学问题	(351)
附录:缩写词		(355)

第一章 危重症患者机体发生的改变

本书所讨论的危重症患者,是指急性、可逆、已经危及生命的器官功能不全的患者和受到各种高危因素的影响,具有致命风险的患者,以及慢性疾病急性发作危及生命的患者。不同病因的危重症患者表现各异,病理、生理机制不同,但是,不同的危重症患者也有一些共同的机体改变。这些发生在危重症患者体内的改变,是临床医生了解危重症患者营养支持的基础知识。本章介绍的内容包括:

- 内分泌的改变
- 神经系统的改变
- 代谢的改变
- 重要器官的改变
- 细胞因子的改变
- 应激的发生与转归

第一节 危重症患者的内分泌改变

一、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴

丘脑下部接受刺激后分泌促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH)。CRH 通过垂体促进促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 的产生,而后者刺激肾上腺皮质。更特殊的是,ACTH 触发糖皮质激素的分泌,如可的松,而对醛固酮和其他类固醇激素几乎没有控制作用。CRH 受到糖皮质激素的抑制,由此形成了经典的负反馈环 (见图 1-1)。而醛固酮的分泌受控于激活的肾素 - 血管紧张素系统。

危重症也是一种急性的严重应激反应,常常伴有高糖皮质激素血症,而且糖皮质激素水平的增高与疾病的严重程度是成比例的。过去对这种现象归咎为应激激活了下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴

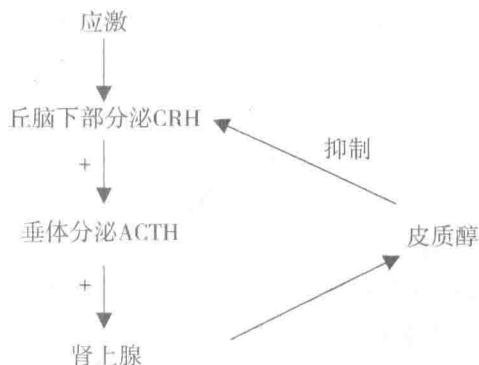


图 1-1 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺 (HPA) 轴

(hypothalamic - pituitary - adrenal axis, HPA), 由此使得促皮质激素增高并使得皮质激素的分泌量增加。然而, 对于皮质激素分泌相对不足的患者, 这种应激反应可能不足以使患者获得良好的临床预后。Vermes 的研究表明: 在危重症的发展过程中, 促肾上腺皮质激素的增高只是一过性的, 而皮质醇的水平一直处于较高的状态, 这种皮质醇与促肾上腺皮质激素的矛盾现象, 在其他的应激情况下也可见到。

有些细胞因子可以刺激增加皮质激素的分泌量, 如促炎性的细胞因子。对于在促皮质激素降低的情况下依然存在着高糖皮质激素血症的解释是: 糖皮质激素的排出减少了。糖皮质激素的主要清除是由肝脏和肾脏实现的。肝脏的清除是由环状还原酶(5β -还原酶和 5α -还原酶)完成的; 而肾脏的清除是通过 2 型羟基固醇脱氢酶完成的, 使氢化可的松变成可的松。在肝脏和脂肪组织中, 通过 1 型 11β -羟基固醇脱氢酶的作用, 使氢化可的松转化为可的松来补偿机体对皮质激素的清除。另外, 在危重症过程中, 血液循环中增高的胆汁酸也对糖皮质激素代谢酶的表达和活性起着抑制作用。

在发生应激的个体中, 糖皮质激素对调整应激状态起着关键作用。糖皮质激素会提高血糖水平, 有利于葡萄糖进入细胞内。糖皮质激素通过加快肝糖原异生的速度和抑制脂肪组织对葡萄糖的摄入来使血糖增加。肝糖原异生会因为受到相关酶的刺激而强化, 这些酶包括磷酸烯醇丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸酶。当糖皮质激素与这些酶基因的糖皮质激素反应子结合后, 这些酶就会增加。另外, 糖皮质激素会刺激脂肪组织释放脂肪酸, 刺激机体的蛋白质部分释放氨基酸。糖皮质激素可以通过上调卡配因和泛素蛋白酶途径来激活蛋白质的水解。这些过程的主要作用是提供给细胞能量和营养底物, 后者对机体应激的反应和损伤后机体的修复是至关重要的。

糖皮质激素对于心血管系统中血管紧张素 II、肾上腺素、去甲肾上腺素的正常反应也是必需的, 糖皮质激素有助于维持心脏的收缩力、血管的张力和血压。钠钾 ATP 酶和儿茶酚胺的合成也依赖于糖皮质激素的参与。糖皮质激素对儿茶酚胺合成的作用和对儿茶酚胺受体的作用会对这些肌力的正性肌力作用产生一定的影响。糖皮质激素也会减少 NO 的产生, 减少舒张血管的前列腺素的产生, 这些都是主要的血管舒张剂和血管渗透性的调节因子。

皮质醇增多症急剧地改变了碳水化合物、蛋白质、脂肪的代谢, 能量有选择性地供给生命主要的器官, 如大脑, 而合成代谢受到延搁。血管内液滞留、增强的变力作用, 对儿茶酚胺和血管紧张素 II 的血管加压反应, 在机体的“抵抗或避免”反应中保持血流动力学稳定是有利的。皮质醇增多症也可以看作是机体消减自身炎症级联反应的措施, 用于保护自身不会出现过度的反应。

糖皮质激素所具有的抗炎作用和免疫抑制作用是通过特殊的受体机制介导的。糖皮质激素会影响大多数参与免疫和炎症反应的细胞, 包括淋巴细胞、NK 细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞和肥大细胞。糖皮质激素会减少这些细胞在炎症局部的聚集。糖皮质激素对免疫反应和炎症反应的抑制作用表现为: 对细胞因子[白介素-1(IL-1)、白介素-2(IL-2)、白介素-3(IL-3)、白介素-6(IL-6)、 γ 干扰素(IFN- γ)]的活化和产生的调节; 对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、趋化因子、类

花生酸类、补体活性和其他炎症介质(如缓激肽、组胺、巨噬细胞移动抑制因子)活化和产生的调节。糖皮质激素主要通过抑制转录因子,如核因子 κB 来控制这些介质的产生。糖皮质激素也会通过增强抗炎症因子的释放来产生抗炎症作用,这些抗炎症因子包括 IL-1 受体拮抗剂、可溶性肿瘤坏死因子受体和白介素-10(IL-10)。另外,糖皮质激素会阻断某些介质合成所需要的酶的信使核糖核酸(mRNA)的转录(如环氧化酶-2、诱生型一氧化氮合酶)。

二、促甲状腺轴

没有甲状腺疾病的患者,出现危重症后,下丘脑-垂体-甲状腺轴会发生明显的改变。在发生危重症的前几个小时,血浆中的总三碘甲腺原氨酸(T_3)是下降的,而反式三碘甲腺原氨酸(rT_3)是增加的,并且这种改变的幅度与疾病的严重度是有关的。有证据表明,在危重症患者中,甲状腺素(T_4)也是下降的, T_4 和 T_3 的血浆浓度与病死率呈负相关。血清中 T_3 的下降是机体保护性抵制分解代谢的主动适应性措施,还是由于疾病恶化后机体不能适应,仍然有许多争议。血清中 T_3 的降低和 rT_3 的增加的部分原因是:由于1型5'-脱碘酶(D_1)和2型5'-脱碘酶(D_2)减少了 T_4 的活化,也与3型5'-脱碘酶(D_3)增加了 T_4 的失活有关。还有一些证据表明:在 D_1 、 D_2 、 D_3 的调节后,跟着就是 T_4 进入 D_1 表达组织减少,这些发生在危重症患者身上的现象起着改变血清碘化甲状腺原氨酸水平的作用。

Peeters 等人对危重症患者组织中甲状腺激素水平进行了研究。他们发现:危重症患者血清中的甲状腺激素水平与肝脏和肌肉中的甲状腺激素水平是呈正相关的,这说明在危重症过程中发生的血清 T_3 、 T_4 水平的下降也会导致组织中 T_3 、 T_4 水平的下降。使用甲状腺激素治疗的患者血清中 T_3 水平会增加,而且肝脏中的 T_3 、 rT_3 水平也会增加,肌肉中的 T_3 、 T_4 、 rT_3 也出现增加。他们认为:在危重症过程中,不仅仅是下丘脑-垂体-甲状腺轴会发生明显的改变,组织特异性机制也在发挥作用,减少了具有生物活性的甲状腺激素的供给。

在手术或创伤后2h内,血清 T_3 水平降低,而 T_4 和促甲状腺激素(TSH)增加。很明显, T_3 的下降是由于外周 T_4 转化的降低所致。之后,血中的 T_4 和TSH会恢复正常,而 T_3 一直较低。重要的是已经发现 T_3 下降的程度可以反映出疾病的严重性。许多细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1、IL-6被认为是引起急性 T_3 水平降低的介质。从理论上讲,促甲状腺轴的急性改变反映了机体在应激情况下,减少能量消耗的努力,在饥饿时也会见到这种情况。

在监护病房(intensive care unit, ICU)居留时间较长的患者中,情况不太一样。这时可以见到正常低限的TSH和低 T_3 、低 T_4 ,这似乎是由于甲状腺功能改变减少了对下丘脑的刺激,下丘脑反过来减少对甲状腺的刺激。皮质醇增多症和内源性多巴胺可能参与这种现象。当给予外源性多巴胺和糖皮质激素时,危重症患者的甲状腺功能减退会被诱发。

三、生长激素轴

危重症的急性期的特点之一是:生长激素水平很高并有波动,而胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在此期的血清浓度是降低的。对这种现象的解释是:这是生长激素抵抗状态,主要原因是生长激素受体的表达下降。生长激素抵抗在此时似乎是有益的:结果是直接的脂解作用和抗胰岛素作用得到增强,可以释放代谢底物如脂肪酸和葡萄糖供给重要的生命器官,而有 IGF-1 介导的消耗性的代谢得以延缓。当危重症相关的应激持续存在时,生长激素的分泌模式表现为波动性分泌减少,而非波动性分泌增高。这与生长激素的外周效应物,如 IGF-1,在循环中减少有关。然而,这时与危重症的急性期相反,此时 IGF-1 的下降并不是反映了生长激素的抵抗,而是提示下丘脑通过释放生长激素促进因子恢复了生长激素波动性分泌的特性。

生长激素的效应主要是由 IGF-1 介导的,IGF-1 是由肝脏组织和其他组织产生的。在生理情况下,IGF-1 在生长激素的变化引导下,刺激长骨的生长,这是生长激素的主要作用。生长激素与代谢相关的影响包括:促进钙潴留,促进脂肪水解,促进蛋白质的合成,增加氨基酸的摄入,影响碳水化合物的代谢(减少肝脏对葡萄糖的摄入,增加肝糖原的异生,强化胰岛素抵抗),并有刺激免疫系统的作用。在危重症患者中,生长激素的作用与其合成代谢属性有关,特别是在患者处于高分解代谢的情况下,生长激素有节约蛋白质的作用。有人认为,在危重症患者中,蛋白质的高分解代谢与机体出现对生长激素的抵抗和 IGF-1 轴发生改变是有关的。在这种情况下,即使使用了适当的营养支持,由于蛋白质的合成和分解互相竞争,因而也不可能达到机体的正氮平衡。而持续的负氮平衡既不利于伤口的愈合,也会造成免疫系统的损害。Van den Berghe 等人把机体对危重症的下丘脑-垂体反应分为两个时相,急性期和慢性期。在急性期,由于生长激素的冲动发放增加,所以生长激素处于高水平;而受到细胞因子的影响的 IGF-1 处于低水平。这时的生长激素能够发挥其作用,包括脂解作用、胰岛素抵抗作用和免疫刺激作用,而间接的促进生长作用却是不明显的。这样的好处是在早期的应激状态下,不必产生过多的 IGF-1 刺激合成代谢。处于持续的危重症状态的患者的生长激素的冲动发放减少,血中的 IGF-1 也处于较低水平。Van den Berghe 认为这代表着生长激素的不足,而不是机体反应的失敏。生长激素分泌冲动明显地减少会引起相对的低生长激素血症,并因此引起蛋白质消耗综合征。在男性中这种情况更加显著。

四、催乳素轴

催乳素是人们发现的第一个在生理或心理应激时血清浓度增加的激素。催乳素的增加可能是由催产素、多巴胺通路和血管活性肠肽介导的。催乳素在神经内分泌和免疫系统之间起着重要的作用,主要是调节细胞介导的免疫。在人类的单核细胞和 T 细胞、B 细胞中都发现了催乳素的受体。T 细胞依赖的免疫反应主要靠催乳素和甲状腺释放激素的早期激活。实验研究已经表明:血清中催乳素的下降会损害淋巴细胞的功能,比如会

减少试管内 T 细胞对刀豆蛋白 A 的增殖性反应,会抑制淋巴因子依赖性巨噬细胞的活性并出现非致死性细菌暴露发生死亡。在急性应激反应中,催乳素水平是增高的;在健康志愿者做最大运动后,血清中催乳素的水平显著增高;并且与 B 淋巴细胞上的催乳素受体的表达呈正相关。所有处于应激状态的手术前患者,催乳素的血清浓度都是高的。在手术后催乳素会降到一个较低的水平,其原因可能与应激减弱有关,催乳素的半衰期也是较短的。

在危重症的慢性期,血清中催乳素水平不再像急性期那么高。

五、促卵泡素 - 睾酮轴

睾酮是最重要的内源性合成代谢激素。因此,在危重症时,男性促黄体素 - 睾酮周期改变可能与分解代谢有关。危重症时,睾酮水平较低。睾酮下降的真正原因还不知道,但是可能与细胞因子有关。有假说认为:睾酮在急性应激时水平下降是重要的,因为其可以降低合成代谢的雄激素的分泌,使得机体存储的能量和代谢底物供给生命器官。

在慢性期,循环中的睾酮极低,几乎无法测到。这是由多巴胺雌激素和阿片类物质引起的。

【参考文献】

1. PEETERS R P, VAN DER GEYTEN S, WOUTERS P J, et al. Tissue thyroid hormone levels in critical illness [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(25): 6498 - 6507.
2. BOONEN E, VERVENNE H, MEERSSEMAN P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness [J]. N Engl J Med, 2013, 368(16): 1477 - 1488.
3. HALL J B, SCHMIDT G A, WOOD L D H. Principles of critical care [M]. 3rd ed. New York: McGraw - Hill Professional, 2005.
4. TAYLOR B E, BUCHMAN T G. Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness [J]. Curr Opin Crit Care, 2008, 14(4): 438 - 444.

第二节 危重症患者的神经系统改变

危重症应激是威胁患者生命的基本生理过程,同时也是患者病死率和并发症率增加的主要原因。典型的是,严重的脓毒血症会使危重症患者的病死率增加。在美国,每年有 75 万人发生脓毒血症,占年度病死人数的 9.3%。

在 1942 年,David 描述了患者出现应激时的代谢反应,他用“潮落”“潮起”来表述创伤后的低代谢期和高代谢期。多种刺激都可以引发代谢反应,例如:动脉压和静脉压以及容量、渗透压、pH、动脉氧量、疼痛、焦虑、组织损伤和感染、毒性介质。这些刺激可以兴奋下丘脑,然后激发交感神经系统和肾上腺髓质。对损伤的代谢反应是生理性的,但是,如果损伤强度过大或者时间过长,代谢反应将成为病理性的。我们也可以把代谢反应看作是一个机体对不良刺激的一种“抵抗或避免”过程,如果持续时间过长,将会增加病死

率和合并症的发生率。代谢反应的最终目标是:恢复机体的平衡。近期目标是:限制血流的进一步丧失,增加血流量,能够接受足量的营养供给,有效地排出废物,清除坏死组织,促进损伤组织的修复。

在上一节,已经介绍了内分泌系统对危重症的反应,实际上神经内分泌反应一直是危重症应激研究的中心内容。当机体受到强烈刺激时,神经内分泌系统的主要变化为蓝斑-交感-肾上腺髓质系统及下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的强烈兴奋,与此同时,副交感神经也被激活,并伴有其他多种内分泌激素的改变。

一、蓝斑-交感-肾上腺髓质系统的改变

肾上腺髓质系统的中枢整合部位主要位于脑桥蓝斑,蓝斑是中枢神经系统对应激最敏感的部位,其中去甲肾上腺素能神经元具有广泛的上、下行纤维联系。其上行纤维主要投射至杏仁复合体、海马、边缘皮质及新皮质,是应激时情绪变化、学习记忆及行为改变的结构基础。下行纤维主要到达脊髓侧角,调节交感神经张力及肾上腺髓质中儿茶酚胺的分泌。当机体受到强烈刺激时,蓝斑-交感-肾上腺髓质系统的中枢效应主要是引起兴奋、警觉及紧张、焦虑等情绪反应应激,这些情绪反应与上述脑区中去甲肾上腺素的释放有关。

蓝斑-交感-肾上腺髓质系统的外周效应主要表现为:血浆中儿茶酚胺浓度的升高幅度因应激原的性质、强度、作用时间的不同及个体的差异而有差异,其恢复至正常水平的时间亦不一致。应激时,儿茶酚胺释放增加,生物合成速度也明显增加。

应激时,儿茶酚胺血浆水平的迅速增加具有重要的意义。

1. 对心血管系统的意义 交感兴奋及儿茶酚胺释放可使心率加快,心肌收缩力增强,心输出量增加。由于外周血管中 β 受体分布密度的差异,儿茶酚胺除使血压上升外,还可导致血液重新分配,使心、脑等重要器官的血液灌流得到保证。但是,与之相伴随的是可能会发生肠道缺血,胃肠黏膜糜烂、溃疡、出血。还会造成心率增快,心肌耗氧量增加,导致心肌缺血。

2. 对呼吸系统的意义 儿茶酚胺引起支气管扩张,有利于增加肺泡通气量,以满足应激时机体对氧的需求。

3. 对代谢的影响 儿茶酚胺通过兴奋受体而使胰岛素分泌减少,通过兴奋 α 受体而使胰高血糖素分泌增加,结果使糖原分解增加,血糖升高,并促进脂肪动员,使血浆中游离脂肪酸增加,从而满足应激时机体增加的能量需求。

4. 对血液的影响 儿茶酚胺可使血小板数目增多及黏附聚集性增强,也可使白细胞数及纤维蛋白原浓度升高,从而增加黏滞度,促进血栓形成。

5. 对其他激素分泌的影响 儿茶酚胺还可促进 ACTH、血管紧张素 II、生长激素、肾素、促红细胞生成素及甲状腺激素等的分泌,以便更广泛地动员机体各方面的生理机制来应付应激时的各种变化。脑桥蓝斑的去甲肾上腺素能神经元与下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴之间具有密切联系。这些神经元与下丘脑室旁核分泌 CRH 的神经元之间有直接纤维联系,脑桥蓝斑的去甲肾上腺素能神经元释放去甲肾上腺素后,刺激室旁核神经

元上的 α -肾上腺素受体而使 CRH 释放增多,从而启动下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的活化。

6. 对血糖的影响 应激时交感-肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺作用于胰岛 A 细胞上的 β 受体而使胰高血糖素分泌增加,通过作用于胰岛 B 细胞上的 β 受体而抑制胰岛素的分泌。上述两方面的综合结果使得血糖水平明显升高,有利于满足机体在应激时增加的能量需求。同时,也使得危重症患者在应激期会发生不易控制的高血糖,并成为影响预后的一个重要的不利因素。

7. 对水钠代谢的影响 应激时交感-肾上腺髓质系统兴奋可使肾血管收缩而激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使血浆醛固酮水平升高。上述变化均可导致肾小管对钠、水重吸收增多,尿量减少。这种现象有利于应激时血容量的维持,同时也会对危重症患者带来不利的影响。

二、副交感神经在应激中的作用

应激时,还存在副交感神经的激活,如应激时摄食的控制,应激时一方面通过激活交感神经引起心率和血压的增加,同时也通过激活副交感神经引起腹泻、排尿等肠道和膀胱的排空反应。应激时可因副交感神经兴奋而使机体处于静止退缩状态,出现心率减慢、血压下降、胃肠蠕动增加、大汗淋漓、晕厥等现象。

近年来的研究指出:副交感神经系统作为控制摄食生理过程的一部分,也会对免疫系统产生控制。副交感神经系统可以控制心率,控制激素的分泌,控制摄食时胃肠道的蠕动和消化,还可以调整免疫过程,以预防机体对共生菌落和膳食成分发生炎症反应。膳食中脂肪的摄入会刺激胆囊收缩素受体并激活由迷走神经介导的抗炎机制。这种机制的生理意义不限于摄食,副交感神经系统可以调整不同生理状态,包括感染、创伤和损伤引起的炎症反应。这种生理性的抗炎机制有重要的临床意义,因为可以利用这种机制来治疗感染以及严重损伤。的确,大量的研究指出:迷走神经介导不同的药物的抗炎症反应,比如非固醇类抗炎药物、塞马莫德、黑皮质素肽等。在迷走神经的介导下,胆囊收缩素、黑皮质素肽和一些非固醇类抗炎药物会发挥其控制促炎症介质释放的作用。比如:在内毒素血症并且存在着双侧迷走神经切断的情况下,塞马莫德和 ACTH 会激活传出迷走神经而限制血清中的 $\text{TNF}-\alpha$ 的浓度,从而发挥其抗炎症作用。这种抗炎症效果在临床上是显著的,因为在实验性脓毒血症的情况下,它们可以减轻系统的炎症反应并减轻心血管功能受到损害的程度,降低多器官衰竭的概率。所以,副交感神经系统会介导药物的抗炎症作用。

副交感神经的外周递质乙酰胆碱能够控制巨噬细胞促炎症介质的释放。由于乙酰胆碱既可以激活毒蕈碱受体,也可以激活烟碱样受体,所以,选择性的乙酰胆碱受体激动剂或者拮抗剂可以用于鉴定控制巨噬细胞活性的受体。在超生理剂量时,毒蕈碱会轻微地抑制巨噬细胞的活性,而烟碱在抑制巨噬细胞促炎症细胞因子产生方面,要比乙酰胆碱更加有效。这种抑制作用是有特异性的,无论是乙酰胆碱或者是烟碱都不会抑制抗炎因子,比如 $\text{IL}-10$ 的产生。虽然一直认为乙酰胆碱是神经递质,但是乙酰胆碱也有免

疫细胞因子的功能,并且代表着细胞生物学上常见的遗传性介质。乙酰胆碱可以由神经元合成,也可以由免疫细胞合成,并将免疫和神经功能连接起来。从药理学的角度看:巨噬细胞释放乙酰胆碱的抗炎作用是由烟碱样受体介导的,烟碱对于控制促炎症因子的释放是选择性更强的激动剂。

三、应激时下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的改变

见本章第一节的内容。

【参考文献】

1. HALL J B, SCHMIDT G A, WOOD L D H. Principles of critical care[M]. 3rd ed. New York: McGraw - Hill Professional, 2005.
2. MARINI J J, WHEELER A P. Critical care medicine: the essentials[M]. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

第三节 危重症患者的代谢改变

随着医学科学的进步,原本看起来简单的机体对应激的代谢反应(以 David 的理论为代表)现在已经变得错综复杂,牵涉到机体的方方面面。虽然我们不能消除机体对应激的代谢反应,但是,我们可以通过了解反应的强度,弄清不同反应的特点,从而减少代谢反应持续的风险,减少因为持续的代谢反应而发生的病死和并发症。危重状态持续时间越长,病死率越高,在 ICU 中超过 3 周的患者病死率高达 30%。危重症患者应激状态分为代谢抑制与亢进两个阶段。造成应激状态的刺激强度越大、持续时间越长,越有可能演变成病理反应。反应的强度和发生路径可能是影响患者预后的决定性因素。严重高代谢现象可能引发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),扩增成非特异的机体反应。应激状态下人体主要营养物质代谢也发生一系列改变。这些改变对患者有有利的一面,也有不利的一面。

应激状态的低潮期在损伤发生后立即出现,持续 12~24h。该期可能延长,与创伤的严重性和是否有效地恢复有关。可以把该期视作持续且未经治疗的休克,将其定性为低灌注和全身代谢活动降低。为了对此补偿,儿茶酚胺释放增加,在低潮期去甲肾上腺素成为主要的介质。去甲肾上腺素从外周神经释放,与心脏的 β_1 受体结合,与外周的内脏血管床的 α 和 β_2 受体结合。最重要的效应是心脏效应,因为去甲肾上腺素是一种强有力的心脏刺激剂,可引起心肌收缩力增加,心率加快,血管收缩,进而恢复血压,增加心功能,加大静脉回流。

应激状态的高潮期开始后,分解代谢和合成代谢同时存在,心搏量增加,氧转运恢复,代谢物质的运输恢复。高潮期的长短与损伤的严重性、是否存在感染以及是否有并发症有关。典型的情况是:高峰出现在第 3~5 天,第 7~9 天消退,在以后的几周,进入合

成代谢。在此高代谢期,胰岛素释放增加,但是增加的儿茶酚胺、糖原和皮质醇大大削弱了胰岛素的作用。

一、碳水化合物

无论是在应激状态的低潮期还是高潮期,糖代谢的基本特征是高血糖及机体对葡萄糖的不耐受。可以见到,尽管血糖升高,而肝脏糖异生仍然活跃。糖原贮存消耗完毕后,蛋白质成为糖异生的来源。在激素的调节下,肝脏可以不断获得糖原异生的前体物质——氨基酸。高血糖发生时,并不能像正常人那样抑制糖异生。应激状态发生后,骨骼肌释放丙氨酸、谷氨酰胺,缺氧组织释放乳酸盐,脂肪组织释放甘油,成为糖异生的底物,这是应激时血糖增加的原因之一——产糖增加。尽管肝脏产糖增加,危重症患者应激状态下糖氧化利用也出现了障碍。因为应激状态下葡萄糖氧化利用障碍除了继发于胰岛素抵抗,还与细胞内代谢紊乱使线粒体丙酮酸脱氢酶水平下降有关,这是应激时血糖增加的第二个原因——葡萄糖利用障碍。研究发现:应激状态下的葡萄糖利用能力下降是一个主动过程,是一种保护机制,通过优先利用脂肪供能而保留葡萄糖,其部分目的可能在于维持高血糖,供葡萄糖依赖组织如血细胞使用。高血糖不能得到有效的、及时的控制是危重症预后不良的标志。高血糖对危重症患者也有保护作用:高血糖可以使液体由细胞内转移至血液循环中,从而增加了循环血量;高血糖还可以刺激心肌摄取葡萄糖,增加无氧糖酵解,从而发挥正性肌力作用。所以,在危重症患者中将血糖控制到合适的水平,而非“正常”水平,是至关重要的。

二、脂肪

危重症患者在应激状态下存在着激素分泌的失衡。激素失衡的后果是:来自肌肉和脂肪组织的氨基酸和游离脂肪酸的代谢增加。随着机体脂解增加,机体优先使用脂肪供能。创伤、脓毒症患者脂肪分解代谢增强。此时可以见到患者的呼吸商(respiratory quotient, RQ)降低。RQ降低是脂肪供能增加的一个重要标志。在应激的恢复过程中,RQ也逐渐由脂肪的0.7向碳水化合物的1.0漂移。需要指出的是血细胞无线粒体,脂肪酸不能通过血脑屏障,所以脂肪酸不能成为血细胞、脑的能量物质。另外,脂解过程总是与糖异生相伴随的,而糖异生有赖于蛋白质分解提供碳架。糖生成后反过来可以抑制糖异生,促使甘油三酯向脂肪酸分解途径行进,使脂肪氧化更加彻底。使用脂肪为主要能源物质时,必然伴有肌肉蛋白分解及负氮平衡。营养支持时补充葡萄糖,一方面可以抑制糖异生而节约蛋白质,另一方面可以促进脂肪的彻底氧化,提高利用率。

三、蛋白质

应激发生后蛋白质代谢的基本特征是净蛋白分解率(net protein catabolism, NPC)升高。整体蛋白分解率(whole body protein catabolism, WBPC)明显增加,也有应激后WBPC无显著升高的报道。应激条件下整体蛋白合成(whole body protein synthesis, WBPS)也会