

早产儿营养



基础与实践指南

Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines

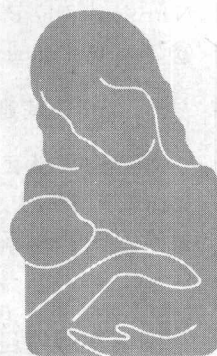
第 2 版

原 著 Reginald C. Tsang
Ricardo Uauy
Berthold Koletzko
Stanley H. Zlotkin

主 审 毛 萌

主 译 姚裕家 母得志 杨 凡

早产儿营养



基础与实践指南

Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines

第 2 版

原 著 Reginald C. Tsang Ricardo Uauy
Berthold Koletzko Stanley H. Zlotkin

主 审 毛 萌

主 译 姚裕家 母得志 杨 凡

译 者 (以姓氏笔画排序)

王 华	毛 萌	石 晶	母得志	杨 凡	杨速飞
杨慧明	汪志凌	陈 娟	陈大鹏	余 涛	姚裕家
夏 斌	唐章慧	姬巧云	熊 英	熊 菲	

人民卫生出版社

Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines, 2nd edition

© 2005 by Digital Educational Publishing, Inc. All rights reserved.

早产儿营养 基础与实践指南第2版

中文版版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外,未经版权所有人书面同意,不得以任何形式或方法,包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

图书在版编目(CIP)数据

早产儿营养 基础与实践指南/姚裕家等主译.

—北京:人民卫生出版社,2008.2

ISBN 978-7-117-09605-8

I. 早… II. 姚… III. 早产-新生儿-营养卫生

IV. R153.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第187686号

早产儿营养 基础与实践指南

主 译:姚裕家 母得志 杨 凡

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址:北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

邮 编:100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-67605754 010-65264830

印 刷:北京铭成印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:23.75

字 数:562千字

版 次:2008年2月第1版 2008年2月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-09605-8/R·9606

定 价:59.00元

版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话:010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

中文版前言

12年前，我参与创建了国际医疗服务机构(MSI)。机构成立之初，我们主要向中国西部派遣医疗队。在四川大学华西第二医院，我见到了毛萌教授。那时，她还是一位刚从加州大学伯克利分校研习营养学回国的青年教师，我们的友谊从此开始。我们常共同出席在中美两国召开的各种专业学术会议。在担任美国辛辛那提儿童医院的“帮宝奖学金”项目高级顾问后，我访问了中国很多医院的儿科，对四川大学华西第二医院的访问进一步加深了我和毛萌教授的友谊。

我没想到的是，这样的友谊竟然成就了我最喜爱的《早产儿营养》一书中文版的诞生。该书在西方被誉为早产儿营养的“圣经”。看到此书被译成中文，拥有更多的中国读者，让我倍感欣喜。在此，我要感谢毛萌教授和她的同事们为此所付出的不懈努力。

此书原版的出版商，美国辛辛那提的马利康(Tim Mullican)博士，是我16年的老朋友。我要感谢他为中文版的出版所做的努力。

本书由国际知名的早产儿营养权威专家著就，内容丰富新颖，闪耀着爱与智慧的光芒。其中文版的出版令我激动不已，我相信广大的读者定能从中获益，像我一样对她爱不释手。

曾振锚(Reginald C. Tsang)

内外全科医学士

美国辛辛那提大学

辛辛那提儿童医院医学中心 终身教授

曾振锚(Reginald C. Tsang)

(译者 毛萌)

英文版前言

本书是《早产儿维生素和矿物质需求》(1984)和《早产儿营养需求》(1993)的续编。三次出书,都由 Mead Johnson Bristol-Myers Squibb 教育基金项出资,让所有编写人员聚到一起,用整整两天时间,集中讨论,相互审稿。我们认为,这种通力合作的团队方式,是本系列丛书能成功经历时间的考验,突显其价值的主要原因。此次,我们编写人员在芝加哥 O'Hare 机场集中,大家充分利用时间,快速进入角色,热烈开展建设性的讨论,聚焦每一种营养素需要量是如何确定的,以及近 10 年的进展。近 20 年来,人们已经认识到营养素对维持生存最佳状态的重要性。我们在新生儿室照料的早产儿越来越小,相对于他们,营养素的重要性就尤为突出。关注的焦点集中在有关营养素添加途径的实用性问题,以及早产儿特殊群体面临的特殊问题。

在到芝加哥之前,多数作者提前寄来了书稿以供预审,也有到审稿现场还在手提电脑上继续编辑的。很多时候,大家一边讨论,一边在电脑上对稿件进行修改,这也是现代编书的特点。所有稿件经彻底审核后,再上传到一个书稿收藏网站,供相关的内部审校人员(本书其他作者)和外部审校人员(非本书作者)审阅修改。讨论踊跃、热烈,不乏幽默。尽管编写过程漫长而艰巨,甚至出现过不少意外(如生病、邮件丢失、变换工作等),但本书还是与读者们见面了。

本书的编辑班子经验丰富。R·乌奥伊(Ricardo Uauy)和 S·热罗肯(Stan Zlotkin)曾担任过副主编,B·科累科(Bert Koletzko)完整地参与了上一版的编辑工作。此次我们再一次“粘”在一起,力图使这部被很多人誉为“圣经”的早产儿营养学更加完美。整个编辑班子对工作的热情和坚韧十分令人钦佩、令人鼓舞。

我们的出版人 T·马利康(Tim Mullican)却对出版业和促进生物医学的交流情有独钟。在以前出版一些书籍,特别是《婴儿营养学》的时候,他就与我们这些编者进行过类似的合作,这次他更是自始至终全身心投入。与他合作,令人愉快,富有成效。

该版本删除了所有以前皇家对本书的赞誉。英国皇家安妮(Anne)公主曾在上一版中写道:“我们在此书的编撰和出版过程中,看到了学者的优雅和争辩时偶尔的尖刻——这是医学家值得称赞的成就和境界。我希望本书成为最有影响力,最受欢迎的专著,同时希望本书的出版,能在早产儿营养领域建立起一致的国际高标准”。我们由衷地希望本书不辜负读者们对我们上一版的厚爱,不辜负安妮(Anne)公主的期望,在百尺竿头更进一步。

曾振锚(Reginald C. Tsang)

(姚裕家 毛 萌 翻译)

译者序

Reginald C. Tsang 教授的《早产儿营养》一书,受到国际医学同行的高度认同,被誉为早产儿营养领域的“圣经”。该书第 1 版在 1993 年出版,可惜没有翻译成中文。我 2005 年底赴美国访问时,该书第 2 版刚刚问世,拜读数节后即爱不释手,激起强烈的学习愿望和与中国同行共同分享的冲动。于是,便向 Tsang 教授提出将其翻译成中文。Tsang 教授欣然答应,并开玩笑说,不需要支付“成本”。让我感动的是,Tsang 教授居然真的说服了在美国的出版商 Tim Mullican 博士,免去该书所有的版权费用,让我感动不已。

《早产儿营养》一书是国内首版。该书由于具备新、全、实用的特点,具有很大的临床和科研参考价值,是儿科临床医师尤其是新生儿科医师以及妇幼保健工作者不可多得的必备参考书和早产儿营养指南。

该书主编 Reginald C. Tsang 教授是美国辛辛那提儿童医院围产医学科和新生儿科主任,同时还是国际医疗服务机构(Medical Services International, MSI)的创始人之一,在新生儿领域具有极高的学术造诣。12 年前,Tsang 教授带领医疗服务队首次访问四川时,我与他在上下电梯之间不期而遇,甫经接触,立即碰发出了合作的火花,至今难以忘怀。在随后十余年的个人交往和学术交流中,Tsang 教授与华西结下了不解之缘。他先后近 20 次访问华西,并将足迹延伸到我国许多医学院和医院,全部为义务服务。Tsang 教授对所有患儿爱心融融,朴实敦厚,虽然自己有腰椎病,出门总带一个像枕头一样的背垫,但仍然固守对爱的追求,带队到过许多像四川凉山、昭觉这样的边远和少数民族地区,向当地群众传授实用技术,帮助他们摆脱疾病的困扰,其忘我的挚爱之心和吃苦精神堪为我们所有医务人员的楷模。

Tsang 教授出于对医学事业的无限热爱和对我国儿童健康事业发展的慷慨,倾其所有。作为美国大学教授,他利用休假之时奔波于中国各地之间,不仅传授知识,更是播撒爱心。我不仅受益于 Tsang 教授杰出的思想、非凡的智慧,更得益于他无私的奉献精神和爱心的灌注,一点点地成长,感受作为一名儿科医生的独特价值。我们之间的深厚友谊,为我的生活增添了不可多得的色彩。

就像本书前言的字里行间所洋溢出来的故事一样,Tsang 教授在编写此书过程中所表现出来的才智、敏锐和严谨的科学态度,以及他在与世界各地的同行共事中所贡献的出色的组织能力,是使此书得以出版的重要因素。该书中文版的出版必将提高我国医生对早产儿营养的认识,指导我们更合理、更科学地临床实践,同时也为我国早产儿营养的研究、教学、临床工作提供科学参考。可以相信,该书对促进我国早产儿生长发育、降低早产儿的发病率和病死率将起到十分积极的作用。

本书共分 14 章,从早产儿所需营养的概念到能量、蛋白质、糖类、脂肪、维生素、水、电解质、

矿物质的需要以及关于胃肠营养、母乳喂养、出院后喂养和特殊营养需要等各个方面都有详细的论述。该书内容丰富,全面系统,深入细致,引用了大量循证医学的资料和临床科研结论,是西方国家在营养领域权威专家的集辑之作,是一本独一无二的不可替代的早产儿营养专著。

翻译专著必然错误难免,尤其是翻译这样一本权威专著。敬请大家不吝指教,以求再版时更加完美。

感谢我的老师姚裕家教授,她分担了主译的主要工作,其精益求精的工作态度令人折服。感谢母得志教授和杨凡教授,他们担任主译工作总是不厌其烦,注重细节。感谢四川大学华西第二医院儿科参与该书翻译和审稿的近20位医生,他们工作之余的繁重劳作必将得到丰厚的回报。

毛 萌

2007年07月

英文版序

早产在世界各国已成为常见的临床问题。引起早产的因素很多,如母亲经济地位低下、孕期医疗护理缺乏、产前检查不充分、得不到医疗服务和指导、孕期疾病、孕前和孕期的传染病和营养不良等。此外,还有很多不明原因的早产。

许多严重影响早产儿的并发症,可危及早产儿的生命,影响其将来的身体发育和智力发展。早产儿的高残疾率、患病率及病死率,加大了政府在卫生、教育、社区公共服务等方面的财政负担,也使患儿家庭和社区蒙受损失。早产儿患病后需要及时的临床治疗,很多并发症要长期医治,严重的还要长期住院治疗,给家庭带来巨大的精神负担和经济负担。

显然,一方面应重视早产的预防,另一方面,为提高早产儿存活率,减少包括致残在内的并发症,提高其生存质量,还要加强对患病早产儿的治疗也至关重要。治疗策略包括:熟练地转运患儿到适当的医疗中心,实施复苏,治疗感染及纠正合并的代谢紊乱。

营养治疗是早产儿治疗的重要基础。该领域的最新进展,对改善早产儿的结局已经发挥了重要作用。本书由国际著名的早产儿营养学专家执笔编写。他们献出自己的最新成果,综合大量的相关文献并经过充分的讨论,使该书既反映早产儿营养学的最新进展,又广泛涉及相关知识,包括营养素和热量的推荐,特殊营养素,如蛋白质、糖类、脂肪、水、电解质、维生素和矿物质等特定营养素的作用。

本书有数章涉及母乳喂养及肠道内和肠道外营养的作用,值得一提的是,有专门一章讨论出院后喂养和后续的生长发育及远期影响等问题。

人们容易误认为,专门针对早产儿的治疗和营养措施,在生命的初期就可宣告结束;但要患儿有一个健康生活的机会,这只是一个开始,接下来的过程还很长。有的患儿更为不幸,结局可能不够理想,需要采取不同的治疗方案,进行长期的治疗。儿科医师应该在涉及医治这些患儿的各个方面发挥作用。

早产儿营养的国际权威专家们在本书中以一种全新的方式,提出这些极为重要的问题并给出他们的观点,讨论最新的进展。

相信本书一定会引起所有儿科医师的极大兴趣。

麦克·格雷西(Michael Gracey)MD, PhD, FRACP, FAAP

国际儿科学会 主席

(姚裕家 毛 萌 翻译)

目 录

第 1 章 低出生体重儿营养需要的概念和定义	1
第 2 章 能量	19
第 3 章 蛋白质、氨基酸和其他含氮化合物	38
第 4 章 包括低聚糖和肌醇在内的糖类	71
第 5 章 脂肪	83
第 6 章 维生素 A、E 和 K	121
第 7 章 早产儿水溶性维生素	148
第 8 章 水、钠、钾和氯	171
第 9 章 钙、镁、磷和维生素 D	209
第 10 章 微量元素	236
第 11 章 肠道营养:实践、策略与常见问题处理	266
第 12 章 母乳	286
第 13 章 出院后喂养:生长、发育和远期影响	306
第 14 章 特殊临床问题时的营养治疗需要	328
附录 1 婴儿配方奶粉的营养成分	352
附录 2 人乳强化剂	356
附录 3 早产儿合理营养素摄入量一览表(质量单位)	359
附录 4 早产儿合理营养素摄入量一览表(国际单位)	362
索引	365

Michael Gracey MD, PhD, FRACP, FAAP 西雷斯·麦克

主编 中华儿科杂志

(第 1 版) (第 1 次印刷)

第1章 低出生体重儿营养需要的概念和定义

营养需要量的基本概念和定义

低出生体重儿(low birth weight, LBW)的营养摄入包括肠内营养和肠外营养两种途径;保证生长发育,避免营养不良或过剩是本章的讨论重点。首先,针对 LBW 的特点阐述以下几个基本概念。

营养需要量(requirement)是一个特定标准,是指摄入量既能满足身体需要,又不会发生营养不良或营养过度。这个标准还包含了与许多生物效应相关的特殊营养物质摄入。当某种营养物质的需要量尚不确定时,其剂量-效应分布应符合正态分布(gaussian distribution, 高斯分布),否则就可能发生营养不良或营养过度(见图 1.1a)。许多营养物质的生物学效应,都是从最极端的病例(如死亡)开始了解的。但营养物质的需要量却因缺乏相应的数据,使其使用受限,尤其在那些需要通过生化检查或功能测定才能做出诊断的亚临床状态病人。下面一系列指标常用于定义营养需要量,包括营养素储存、关键组织需要量总和以及相关器官系统的功能效应。当机体处于营养不良状态时,摄入量还必须保证身体营养物质储存的需要。目前,大多综合使用以下指标来衡量营养物质的需要量,而对处于亚临床状态的病例还应结合功能评估,这样才可靠。理想的生物学指标应能非常敏感地反映营养状况变化,还应该对亚临床营养缺乏具有特异性。营养素的摄入量是否满足需求量是定义“缺乏”的依据,因此如何定义需求量标准就非常重要^[1-3]。很多研究表明,新生儿,尤其

是极低出生体重儿对大多数营养物质的需要受多方面因素限制。另外,在评估营养需要量时,还应考虑到肠内营养和肠外营养这两个途径的生物利用度差别。

平均需要量估计值(estimated average requirement, EAR)是指同一标准下不同个体的营养物质平均需要量。EAR 具有特异性,不同营养物质的 EAR 不同。对需要量评估必须基于以下两方面:一是“缺乏”的标准,二是对生理学及饮食因素差异的必要的修正标准。既然平均值来源于不同的研究对象,那么 EAR 就要根据个体差异性进行相应调整。如果一个值的分布是未知的,就假设它符合高斯分布,即均值 ± 2 倍标准差($2s$),此范围应包含 97.5%的正常人群。如果标准差未知,就假设它等于均值的 10%。欧洲使用的每日推荐摄入量(recommended daily allowance, RDA)或推荐营养素摄入量(recommended nutrient intake, RNI)相当于 EAR 加两倍标准差。本章采用美国国家科学/食品协会和营养委员会(NAS/FNB)制定的饮食摄入推荐(DRI)作为 RDA^[1,2]。

每日推荐摄入量(recommended daily allowance, RDA)指能够满足 97.5%健康个体的每日营养需要量。而我们认为,对于特定孕周和(或)出生体重的人群,应以满足其处于健康状态的摄入量更为适宜。某一段特定时期的每日摄入量相当于这段时间摄入量的平均值,但并非每天都必须达到这个量。低出生体重儿营养储存量有限而需求量又大,因此在出生后的数天内应尽快满足他们的推荐摄入量。足月成熟儿已有一些营养物质储备(如能量),

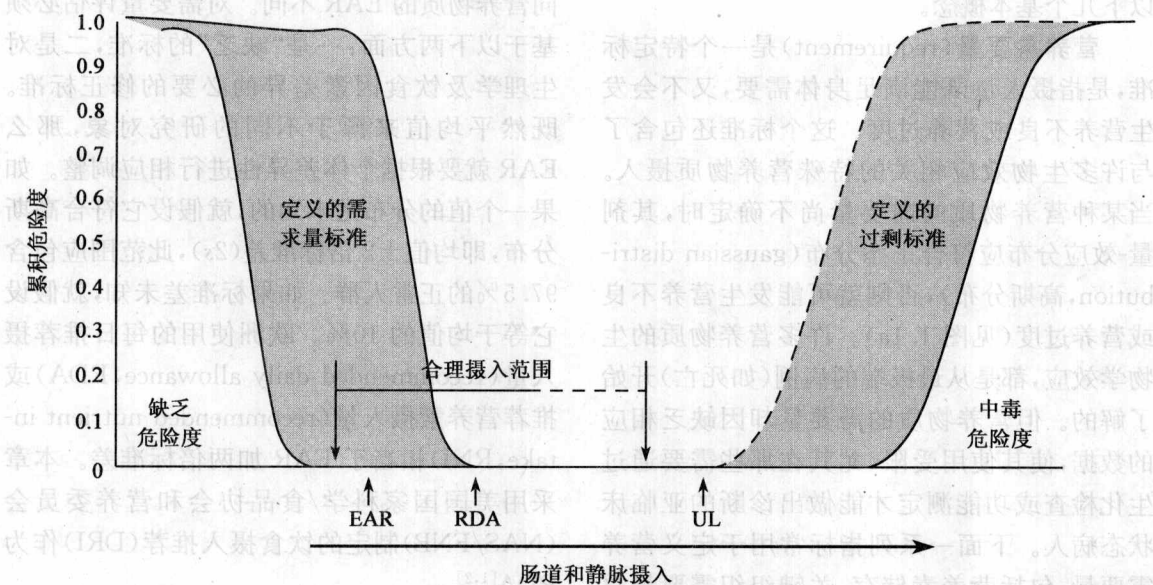
因此可在生后1周内逐渐满足其推荐摄入量。

可容许的营养摄入上限(upper tolerable nutrient intake level, UL):对于某些营养物质,UL定义为不发生副作用的可摄入的最大量。即指健康状态的特定人群中97.5%的人都极少出现副作用的最大摄入量。UL的制定应建立在包括经肠道内、外各种途径在内的长期摄入营养物质的基础上。超低出生体重儿和极低出生体重儿,除经口摄入外还有静脉维生素和矿物质的大量摄入,可能导致潜在的超量。因此对于关键营养物质的摄入应进行严密地监控以避免超过UL。

多数营养物质需要量的估计是假设针对“健康”个体而定的。健康的定义为没有临床

症状和体征,并且通过体检和实验室检查等综合评价,显示功能也正常。但是,许多低出生体重儿和极低出生体重儿常处于疾病状态,因此他们的营养物质需要量不能简单以健康婴儿的需要量来定义。遗憾的是,目前还缺乏在多种疾病的影响下如何调整营养物质需求量的科学依据^[1-3]。

合理的摄入范围(reasonable range of intakes, RRI):基于以上限制,对早产儿使用RRI来衡量营养摄入量更适宜。早产儿RRI是指能满足早产儿营养所需并维持其处于健康状态的平均营养摄入量。如果此早产儿为低出生体重儿,其RRI的低限就是EAR。早产低体重儿的营养摄入量上限一般比UL低,



EAR(estimated average requirement):平均需要量估计值

RDA(recommended daily allowance):每日推荐摄入量

UL(upper tolerable nutrient intake level):可容许的营养摄入上限

图 1.1a 低出生体重儿营养缺乏和过剩的危险性

由肠道和静脉摄入水平决定的营养缺乏或过剩的累积性危险。摄入减少会引起营养缺乏;反之,超量摄入有中毒的危险。平均需要量估计值(EAR)是指同一标准下不同个体的营养物质平均需要量。每日推荐摄入量(RDA)是满足人群中大多数个体的营养需求,用 $(EAR \pm 2s)$ 表示。目前可容许的营养摄入上限(UL)还没有毒理试验证据可证实。阴影区域表示用不同方法获得的营养需求和过剩的标准。现有著作中使用的概念——合理摄入范围(RRI)与摄入不足和过剩的最小危险性含义相同。这个模型可用于检查摄入不足的危险水平

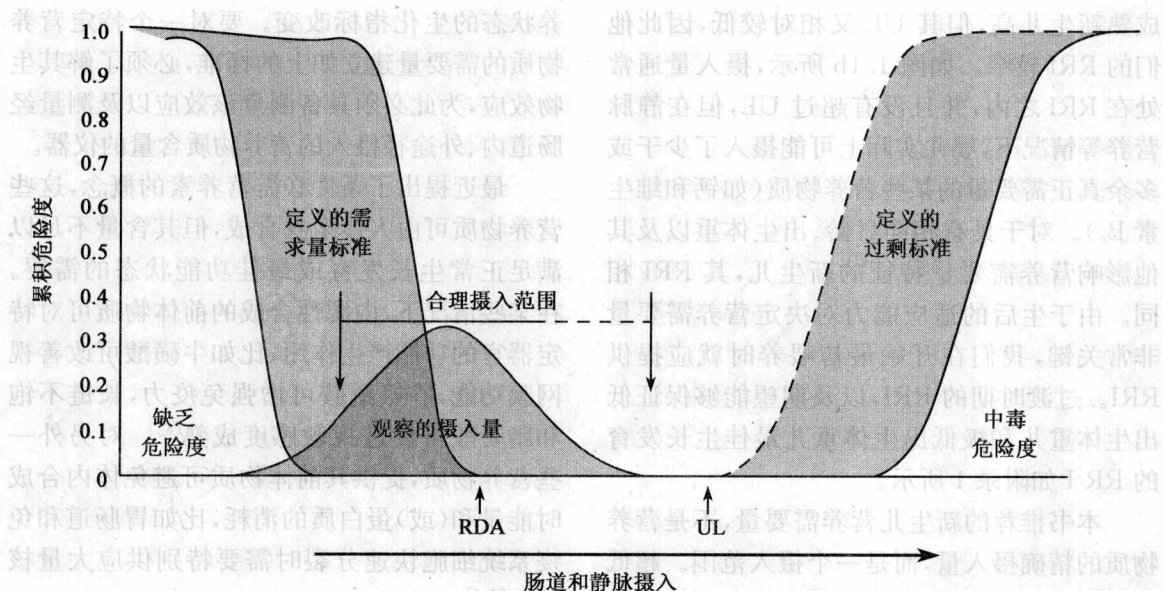


图 1.1b (与图 1.1a 所用的模型相同) 低出生体重儿营养缺乏和过剩的危险度

这个模型中的钟形曲线下区域代表合理摄入范围内的观察摄入量。

图中显示了累积危险度与营养缺乏和过剩的关系

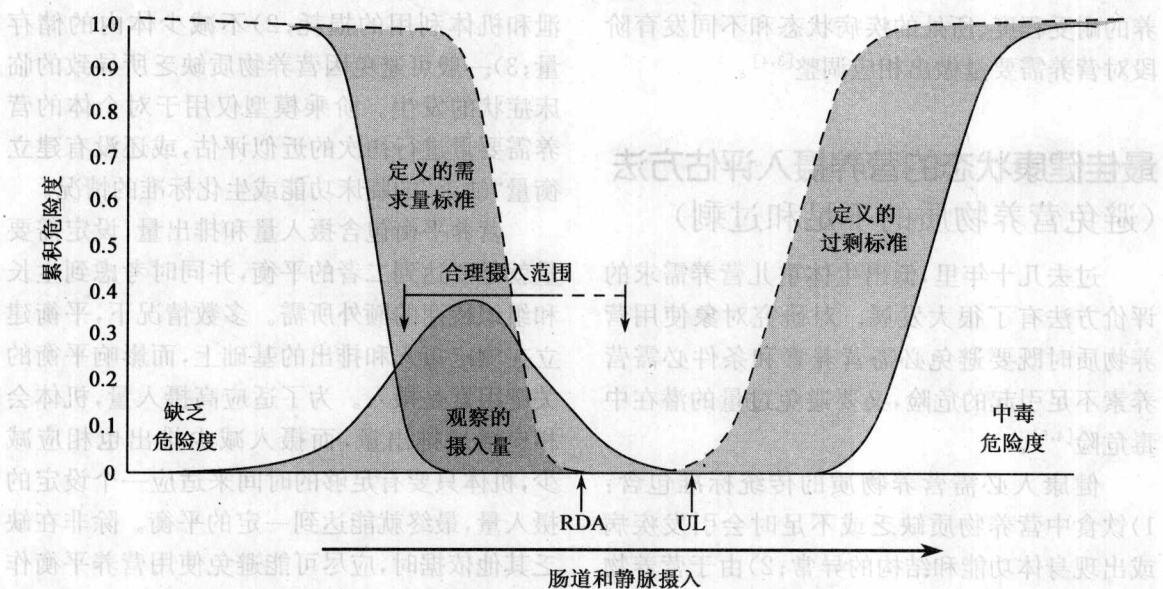


图 1.1c 超低出生体重儿营养缺乏和过剩的危险度更大

图中描述了应用该模型研究超低出生体重儿,结果显示其适宜营养范围更窄,营养需求更高,

同时也更易发生营养过剩,因此超低出生体重儿营养缺乏和过剩的危险度更高

当没有可供参考的 UL 值时,其上限的范围可根据处于健康状态下的新生儿饮食摄入安全范围来确定。大多数营养物质的 RRI 是根据

专家意见或仔细分析现有的数据后推测得出的。如图 1.1a、图 1.1b 和图 1.1c 所示,低出生体重儿和极低出生体重儿的营养需要量比

成熟新生儿高,但其 UL 又相对较低,因此他们的 RRI 较窄。如图 1.1b 所示,摄入量通常处在 RRI 之内,并且没有超过 UL,但在静脉营养等情况下,婴儿实际上可能摄入了少于或多余真正需要量的某些营养物质(如钙和维生素 B₂)。对于具有相同日龄、出生体重以及其他影响营养需要量特征的新生儿,其 RRI 相同。由于生后的适应能力对决定营养需要量非常关键,我们在开始最初喂养时就应提供 RRI。过渡时期的 RRI,以及期望能够保证低出生体重儿和极低出生体重儿最佳生长发育的 RRI 如附录 1 所示。

本书推荐的新生儿营养需要量,不是营养物质的精确摄入量,而是一个摄入范围。超低出生体重儿、极低出生体重儿、低出生体重儿所处的医学状态以及生理发育都有差异。因此营养专家建议,只要条件许可,对这些特殊群体应有个体化的营养供应,应根据他们对喂养的耐受程度、所处的疾病状态和不同发育阶段对营养需要量做出相应调整^[3,4]。

最佳健康状态的营养摄入评估方法 (避免营养物质的不足和过剩)

过去几十年里,低出生体重儿营养需求的评价方法有了很大发展。对研究对象使用营养物质时既要避免必需营养素和条件必需营养素不足引起的危险,又要避免过量的潜在中毒危险^[4,5]。

健康人必需营养物质的传统标准包含:1)饮食中营养物质缺乏或不足时会引发疾病或出现身体功能和结构的异常;2)由于营养物质缺乏或含量不足而出现的特异性生化改变和功能变化,可通过补充相应的营养物质得到逆转。最近在关于必需营养物质的动物实验和人体研究中,增设了以下标准:体重或身长的增长速度降低,身体组成成分改变,防御系统受累,胃肠功能或免疫功能受损,认知表现异常,疾病易感性增加,发病率增加和反映营

养状态的生化指标改变。要对一个特定营养物质的需要量建立如上的标准,必须了解其生物效应,为此必须具备测量该效应以及测量胃肠道内、外途径摄入的营养物质含量的仪器。

最近提出了条件必需营养素的概念,这些营养物质可由人体本身合成,但其含量不足以满足正常生长发育或最佳功能状态的需要。在某些情况下,内源性合成的前体物质可对特定器官的功能产生作用,比如牛磺酸可改善视网膜功能,谷氨酰胺可增强免疫力,长链不饱和脂肪酸可促进视敏度成熟^[6]。对另外一些营养物质,提供其前体物质可避免体内合成时能量和(或)蛋白质的消耗,比如胃肠道和免疫系统细胞快速分裂时需要特别供应大量核苷酸^[7,8]。

一般采用阶乘方法来估测营养物质的需要量。阶乘模型的建立基于营养物质的最低需要量:1)在摄入很少甚至没有摄入时补充排泄和机体利用的损耗;2)不减少体内的储存量;3)一般可避免因营养物质缺乏所导致的临床症状的发生。阶乘模型仅用于对个体的营养需要量进行初次的近似评估,或还没有建立衡量“缺乏”的临床功能或生化标准的情况。

营养平衡包含摄入量和排出量,设定需要量就是要达到二者的平衡,并同时考虑到生长和组织代谢的额外所需。多数情况下,平衡建立在测定摄入和排出的基础上,而影响平衡的关键因素是摄入。为了适应高摄入量,机体会相应增加排出量,而摄入减少排出也相应减少,机体只要有足够的时间来适应一个设定的摄入量,最终就能达到一定的平衡。除非在缺乏其他依据时,应尽可能避免使用营养平衡作为决定营养需要量的唯一标准^[9,10]。如果不同的摄入水平均可以达到平衡,就更不能用它来评估需求量。换言之,营养物质在血浆中的浓度或组织中的含量通常会影响到摄入和吸收的水平而不是功能状态。除非有功能异常或与疾病发生相关的营养平衡数据,否则营养平衡不足以作为定义营养需要量的唯一标准。

功能性反应:最佳功能状态的营养素需要量标准应从以下几个方面进行评估:

1. 神经发育成熟度:用电生理学反应来确定感觉刺激;睡眠-觉醒周期以及神经行为测试^[11]。

2. 骨骼的健康:骨骼矿物质的密度,与骨骼的合成或分解相关的胶原合成、更新及对激素的反应^[12,13]。

3. 生化正常:测量血浆或组织中与营养物质相关的酶或酶底物的浓度,合成或分解代谢所需激素等指标;在特定的营养物质摄入负荷下的血浆浓度及组织沉积,底物氧化速率以及合成速率等指标^[14,15]。

4. 免疫功能:体内及体外对抗原或丝裂原的体液和细胞免疫;对一些较弱的抗原如免疫复合物所产生的抗体反应;与组织保护和损伤有关的T细胞亚群、细胞因子反应及炎症介质^[8,16]。

5. 身体组分和组织代谢状态:用稳定核素来评估身体水分、无脂肪组织和脂肪组织;用放射方法如双能X线吸收光度法(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)和CT测量骨密度;用电阻抗和传导法来评估水分、无脂肪组织或脂肪组织;用MRI和光谱分析法评估身体或器官的组成部分(肝糖原、脑ATP、肌肉的高能磷酸盐)^[17-19]。

6. 能量消耗:能量需要量通常通过测量氧气消耗或水双重标记法来评估。常量营养物需要量可以通过用稳定核素(¹³C, ²H, ¹⁵N)标记的底物来测量氧合速率和代谢速率来估计^[20,21]。

7. 基因表达:现今快速发展的微阵列技术(micro array technology),可以一次使用多个特定的人类cDNA(对应5000~10000个基因)进行基因检测,结合荧光探针和激光等工具,可以有效检测某个组织中由营养素引起的特定mRNA反应。此方法已经用于硒的需要量测定,而不必测量依赖硒的GSH过氧化物酶活性,在决定硒供应量时,是基于mRNA的

反应而不是检测蛋白产物或相应酶的活性。微阵列系统作为评价营养调节基因表达的方法可能会成为评价人体营养需求的一种新方法^[22]。

以上这些生物标记和其他多种标记方法目前已用于器官特殊功能的评价。如果没有这些特殊方法,根据母乳的组成成分和摄入量进行分析的传统方法也是合理的。事实上已制定的足月儿营养需求标准就是基于母乳是最适合其生长发育的物质的基础之上的。

营养缺乏或营养过剩的危险性评价

制定特定人群的营养指南,应测定该人群的营养素需求量和毒性范围。本文通过对最极端状况(如死亡)的生物效应谱进行分析,进而完善营养缺乏和过剩的效应表。本文主要从人体研究获得的最佳数据入手,也包括相关的动物研究数据。对实验性研究的回顾和总结非常必要,可以对不同水平摄入量的相应数据进行评价,从而评估营养需求和毒性效应。

一旦发生与必需营养素急性或慢性摄入相关的死亡和疾病,就应进行严格的分析评价,但目前几乎没有这些相关的文献报道。因为死亡的原因可能与营养摄入之间没有明显的相关性,因此要确定它们的因果关系就更加困难。比如:维生素E的高量摄入使坏死性小肠结肠炎/败血症的发生率和死亡率相应增高,是因为研究者观察了过量维生素E对白细胞杀菌能力的抑制,并在该领域有渊博的知识^[23]。在许多情况下,营养缺乏或过剩导致的死亡,常伴有营养外因素的影响(如疾病)。发生呼吸衰竭的患儿死亡率上升与早期使用静脉脂肪制剂之间的关系引起了大家的关注,也是得益于对研究结果的密切监控。在这个研究中,死亡率的增加只限于那些出生体重在1000~1200g之间的新生儿,而对全部新生儿并没有显著性差异^[24]。因为不是随机对照试验,所以很难确定两者的因果关系,临床对照

试验最能揭示因果关系。对随机分配到对照组或试验组的受试对象,去除某些因素(如可产生毒性效应的因素)或者加入某些因素(在缺乏该因素的情况下),对于验证假设的因果关系非常必要。但目前几乎没有关于营养素慢性或急性毒性剂量的人体试验数据资料。动物实验已经确定了一些营养素的 LD_{50} , LD_5 和 LD_{95} ,但对于绝大多数的营养素尚不得而知。因营养素缺乏或过剩导致死亡的人体数据十分有限,因为这些数据来源不能以人群为研究对象,而通常是来源于个案报道或一些特殊病例。

绝大多数与必需营养素缺乏相关的疾病表现已有详细描述(如维生素A、维生素E、Fe、Cu、Zn缺乏),但极低出生体重儿几乎没有这些资料,而与营养素过剩相关的病理情况就知之更少。在营养成分不足或过量两种情况下发生的疾病常与一些遗传因素有关,这些遗传因素可能会通过改变机体的需求量、增加或减少肠道吸收或改变排泄速率而发生营养物质缺乏或中毒,而这也是许多低出生体重儿的常见病因。目前研究人员对由于营养素过剩或不足所造成的疾病与其长期摄入水平的关系还知之甚少,但对有治疗作用的常见营养素的安全摄入水平已有明确资料。比如,预防婴儿出现生长障碍的锌摄入水平^[25],以及可导致易感者发生溶血的过量的铁摄入水平都已明确^[26]。然而,在很多情况下这些金属元素要产生病理作用,往往需要其他因素的协同作用:如硒缺乏会导致心肌变性,如果再合并病毒感染会导致克山病的发生^[27];全静脉营养的病人,由于缺乏肠道营养导致胆汁分泌减少,从而易出现铜的毒性作用^[5]。因此,积累预防疾病发生的营养素摄入水平的数据是决定RRI的最好方法,因为确定合理的RRI范围的核心即在于预防疾病和保持健康。

不同的营养素摄入水平及其生物学显著效应是评价RRI的另一依据。然而这种方法的难点在于如何界定生物学显著效应的有无。

生物学显著效应的定义是:随营养素摄入水平的改变其生物学效应也发生相应改变,并能预测某种疾病的发生与某种相应营养素缺乏或过量之间的联系。例如,对易感人群提高铁的摄入水平会造成肝细胞损害,而血浆铁蛋白升高可提示肝细胞损害^[28]。功能性试验如红细胞抗氧化实验可提示因维生素E缺乏而致溶血的危险度。但是在相同情况下,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)升高则是对氧化剂的一种适应性反应,无病理学意义^[29]。大部分生化反应或功能性生化标志物不能有效预测由于营养素不足或过量所导致的相关疾病的发生,而最有效的标志物就是借助与RRI有关的指标,比如可使某种特殊营养物质储存不足或过量的摄入水平。例如:锌长期负平衡可致相应锌缺乏疾病,长期摄入过多铜所致的铜正平衡也会产生毒副作用。决定RRI的最关键生物指标,就是这种营养元素会随另一种营养素摄入量的变化而发生变化,这可能是评估过剩或不足的最敏感指标。例如用稳定核素标记的铜可将外源性和内源性的铜分开,利用此特性研究人员对铜的代谢进行研究,结果表明锌摄入量过多会降低铜的生物利用度^[30]。综上所述,致死效应、疾病的预防或确定具有生物学效应的生物标记物的正常值范围,都是量化评估RRI的基础。致死效应是最严格的标准,但预防疾病和生物标记则更具实用性。然而到目前为止,定义RRI所需的有关极低出生体重儿和超低出生体重儿的数据仍极为缺乏。

营养素的代谢也是决定RRI时需要考虑的一个重要因素,营养素摄入不足或过多可影响其生物学效应。营养素的代谢包括:吸收、转运、代谢、排泄和储存,以及与其他营养因素可能发生的相互影响,这些都可改变其代谢过程并显著影响生物学效应,因此在某些情况下,这些因素对RRI水平的影响非常重要。每种营养素的生物动力学各不相同,但都包括各种营养元素自身的作用,与其他膳食因素的相

互作用,以及可影响生物动力学的环境因素。例如,低蛋白和(或)低锌摄入会影响维生素A的代谢和调节;因此低蛋白或低锌膳食的婴儿对视黄醇的需求会增加。又如维生素C会增加铁的吸收^[31];婴儿如果食用添加维生素C的配方奶,那么对铁的最低需求会相应降低;相反,锌和铜的摄入增多会减少铁的吸收^[31]。许多必需营养元素的氧化和排泄都与其摄入量有关,所以可通过检测营养素氧化速度或在尿中的排泄分数来确定是否摄入过量。某些情况下,如果金属元素及其他营养素既没有被分解代谢又没有被充分排泄,就会在体内蓄积,一旦达到机体的饱和储存能力,过量摄入就会产生毒性。这种情况下高储备量提示可能有毒副作用。铁的排泄途径只有失血^[32],而铜的排泄主要经胆汁途径,因而胆道闭锁或全肠道营养时胆汁分泌减少的病人,铜会在肝内蓄积而出现中毒症状^[5]。

另外一个决定RRI的要点是:评估因营养素缺乏或过量而出现的与人类健康相关的临床症状。生物指标是反映营养素缺乏或过量最灵敏的指标,但它们没有反映功能和健康状况的统计学意义。在极端情况下,如因营养素缺乏导致器官功能受损而致死亡,这具有确定的健康学意义,但是对于健康危险度而言却不是敏感的指标。一些临床疾病,如因钙缺乏导致骨质疏松引起的骨折、因铜在肝内蓄积过多导致肝纤维化引起的肝功能衰竭,就健康危险度而言都具有显著的统计学意义^[33],但因医学伦理要求很难在人体对照研究中应用而做出准确的量化评定。同样,无论是维生素E过量引起的细菌感染,还是维生素A过量引起的颅内高压所导致的死亡,尽管它们有很明确的健康统计学意义,但都不适合作为定义RRI范围的标准。一些生化指标,如红细胞SOD活性可作为检测铜缺乏的指标^[34];血浆清蛋白的变化可作为检测蛋白质缺乏的指标,这些生化指标变化虽具有较高的灵敏度,却不是健康危险度的特异性指标^[35]。

总之,RRI的范围应以营养素的摄入水平为标准来确定,以避免因营养素缺乏或过量而导致的亚临床副作用。应选择具有类似的有健康统计学意义的临床症状去定义RRI范围的上下限。例如,为控制膈肌瘫痪所需的最低磷摄入量,远远低于RRI的低限;引起血清甲状旁腺激素水平升高的磷水平就接近RRI的上限值。上述两种测量方法大相径庭,我们往往倾向于选择确定能够维持足量钙储备及骨密度的磷需要量的方法,而不采用根据膈肌瘫痪或甲状旁腺激素浓度变化的方法来确定磷的RRI范围。这是一个如何选择衡量营养素缺乏或过量的适当指标的例子。

另外一个决定RRI范围的方法是以健康婴儿群体的营养素摄入量范围为基础,即如果设定该群体处于良好的健康状态,则营养素的摄入量应认为是安全的。在实验人群的信息来源很受限的情况下,这个方法尤为实用。最初RRI的范围来源于健康群体的常规营养素摄入量。此处的“健康”是指:由营养均衡的母乳哺育的健康足月儿^[36]。例如,我们想了解低出生体重儿的牛磺酸和亚油酸需要量,可以先算出纯母乳喂养的健康婴儿公斤体重摄入的母乳量,同时测量母乳中牛磺酸和亚油酸的含量范围,以及相应公斤体重新生儿摄入母乳量的范围。

健康危险度评估有一个重要的问题,即要评估所有可能途径来源的营养素摄入量。例如,钠的摄入量不仅要考虑肠内外营养提供的钠,还要包括输液治疗中为增加药物溶解度配给盐水中的钠量。另外,一些抗生素中含精氨酸盐,使用一次剂量的抗生素就可有相当剂量的精氨酸,因此重复使用该类抗生素会造成精氨酸在体内蓄积^[37]。而肠外营养通常会添加半胱氨酸盐,增加营养所需的半胱氨酸的同时也增加了酸负荷,进而导致代谢性酸中毒^[38]。在大多数肠道喂养和静脉营养中,由于使用了钙的复合物,不可避免地存在铝过量的问题。接受静脉营养的时间越长,其潜在的有害性就

越大^[39]。

定义 RRI 还有一个指导原则:营养素摄入量的安全范围应适用于正常健康人群,但不一定要达到特殊人群的要求。例如,短肠综合征或吸收不良患儿的锌摄入量就不在 RRI 的范围内。在这种情况下,对于正常人群可能存在潜在有害作用的摄入量反而适于这些病人的特殊需要。对于特殊病人的安全锌摄入水平,对大多数低出生体重儿则可能造成过量。所以,RRI 并不需要满足有遗传变异或营养代谢障碍的特殊群体的要求,例如,肠病性肢端皮炎(achrodermatitis enteropatica, AE)是一种常染色体隐性遗传疾病,因肠道吸收障碍而造成锌的严重缺乏所致^[40]。AE 患者的锌摄入量是正常儿童的 2~3 倍,正常儿童如果以此为参考标准,就会摄入过量的锌,而过量的锌将影响铜的吸收,进而导致铜缺乏。对于门克斯综合征(Menkes syndrome,遗传性铜吸收异常)患者,提高配方奶中铜的水平并没有多大的益处,但可在静脉营养时加入携带铜离子的基团(hystidine),促进铜透过血-脑脊液屏障进入中枢神经系统,从而在一定程度上改善患儿症状。

建立营养和喂养策略的依据

以出生体重为分组依据,建立有针对性的、合理的营养素推荐摄入量的范围,其证据有:

1. 营养素缺乏或过量产生毒性的问题尚无病例对照研究的报道。此类研究往往是揭示营养素缺乏或过量与健康因果关系的首要证据。如无病例对照研究则不能准确定义营养素的量,也不能提供足够的证据来证实这种因果联系。

2. 母乳中营养素的含量:母乳是健康足月儿的最好食物,但对于超低出生体重儿、极低出生体重儿或低出生体重儿就不能一概而论。尽管如此,母乳仍为 RRI 的制定提供了第一参

考指标,在以后的章节中会用几种营养素来举例说明。

3. 营养素的剂量效应:营养素的摄入要求达到下列效果:预防临床疾病的发生,达到生长发育(体重、身长等)、营养均衡、生化反应、血浆反应、组织成分、短期及长期功能的正常指标。大部分儿科文献中的营养研究都是通过提供某种营养素的确切剂量,从而为该营养素的生物学效应、疾病的预防及治疗效果提供依据,这对于基本营养素推荐摄入量的定量评估是一种理想的方法。然而,在极低出生体重儿和超低出生体重儿很少采用这种方法来系统评估营养素的推荐摄入量。而且如前所述,这些婴儿的反应存在很大的差异。此外,疾病在临床科研中是难以控制的因素,所以研究对象是相对健康的婴儿,而不是真正具有代表性的 NICU 中的患儿群体。

4. 随机对照临床试验:营养素摄入与相关临床结局的对照试验,如疾病预防、相关疾病发生率、感染、免疫反应、生长发育、机体构成、神经发育和认知。如果在国际循证医学协作网和其他数据库中查找营养素摄入方面的研究资料,就会发现几乎没有严格遵循正规要求设计的营养素推荐摄入量的随机临床试验。即使已经开展了对一些营养素功效的研究,但仍缺乏有充分依据的安全性评估。

5. 研究营养素摄入过量或不足与健康相关性的大样本随机临床对照试验,及在营养素推荐摄入量范围内能证实其临床功效的若干独立随机对照实验的 Meta 分析,是建立营养素推荐摄入量表的理想方法。这种以系统研究和严格评估为基础的临床实践的优点很多。综合不同研究进行 Meta 分析,其统计数据来源于不同人群、不同环境及不同研究,因此结果更真实、更实用。样本量越大,在评估安全性及有效性时就更接近真实情况,而在小样本或中等样本量的试验中,往往不能发现一些罕见的不良效应。研究安全性和有效性可能会采用特殊人群的小样本量分析,而制定营养素