肠外营养临床药学共识 (第二版)

(广东省药学会 2017 年 4 月 18 日印发)

临床营养支持治疗有肠内和肠外两大途径,当胃肠功能严重障碍时,肠外营养(parenteral nutrition, PN)可以提供机体所需的营养物质,促进患者康复,改善患者预后,有些患者甚至可以赖以生存。自 20 世纪 70 年代以来,随着营养支持治疗领域新理念的不断完善与更新,全国各地医疗机构对肠外营养的规范化管理日渐重视。由医师、药师、营养师、护师及其他相关医疗工作者等跨学科专业技术人员组成营养支持团队(nutrition support team, NST),以标准化流程指导营养支持治疗的各个环节,优化营养相关综合管理成为临床营养支持治疗的新方向。

为推进肠外营养的规范化管理,本共识专家组通过分析肠外营养制剂的药学特点,结合肠外营养的临床应用,总结广东省各医疗机构临床药学实践经验,详细介绍营养支持药师(nutrition support pharmacist, NSP)的职能与工作要求。

1 肠外营养概述与肠外营养液的理化性质

肠外营养是指通过胃肠道以外的途径(即静脉途径)提供营养物质的一种方式。当患者必需的 所有营养物质均从胃肠外途径供给时,称为全肠外营养(total parenteral nutrition,TPN)。从制剂角 度,将葡萄糖、氨基酸和脂肪乳混合在一起,加入其他各种营养素后放置于一个袋子中输注,称为 "全合一"系统(All-in-One, AIO),美国肠外肠内营养学会(Amecican Society for Parenteral and Enteral Nutrition,ASPEN)称之为全营养混合液(total nutrient admixture,TNA)。

1.1 肠外营养混合液的组成

PN 配方 TNA 包括水、葡萄糖、氨基酸、脂肪乳、电解质、多种微量元素和维生素。为了维持血浆中有效药物浓度,降低输液总量,减少污染和器材费用,某些药理营养素(如谷氨酰胺、 ω -3脂肪酸等)或药物(如胰岛素、 H_2 受体阻滞剂等)也可加入混合液中。所有这些添加物和添加顺序以及添加方式均可能影响 TNA 的稳定性和相容性。

1.1.1 脂肪乳 脂类是机体重要的能量底物和主要的能源储备。静脉用脂肪乳主要是以小肠乳糜微粒为模型发展而成,即为用乳化剂和机械力将微小的油滴均匀分散在水相中构成的两相体系,其粒径一般控制在 0.4~1 μm。人肺部微血管直径约为 5 μm,如果油滴粒径超过 5 μm,肺栓塞风险会增加,还可能被内皮系统免疫细胞吞噬,造成氧化反应,组织损伤。脂肪乳一般选用卵磷脂作为乳化剂,由于磷脂分子的电离和吸附作用,油水界面上带有一定量负电荷,由于静电吸引,负电荷层外又吸引了一层正离子,油水界面双电层间的电位差使油滴之间相互排斥,电位差越大,油滴越稳定。然而,将脂肪乳加入 TNA 后,多种因素可能影响其稳定性,导致油滴互相融合,粒径增大,这不仅阻碍了脂肪酸的有效利用,更可能发生严重不良反应,危害机体健康。

静脉用脂肪乳的主要成分是甘油三酯,其理化性质和代谢特性取决于各脂肪酸成分。根据碳链长度,脂肪酸可分为短链脂肪酸(<8 个碳原子)、中链脂肪酸($8\sim10$ 个碳原子)和长链脂肪酸(>10 个碳原子)。根据双键数量,脂肪酸又可分为饱和脂肪酸(saturated fatty acid,SFA,无双键)、单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid,MUFA,有 1 个双键)和多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid,PUFA,至少有 2 个双键)。脂肪酸的双键数量及第一个双键位置(ω -6、 ω -3 或 ω -9)影响其生理作用,见表 1。

表 1 不同来源脂肪的结构与生理作用

脂肪来源		脂肪酸类型	双链数量	第一个双链位置	生理作用
长链脂肪酸	大豆油	PUFA	≥2 个	ω-6	代谢产物促进炎症反应
	鱼油	PUFA	<i> 2</i> / ²	ω -3	代谢产物抑制炎症反应
	橄榄油	MUFA	1 个	ω-9	免疫干扰小
中链脂肪酸	椰子油	SFA	0 个		

目前临床常用的脂肪乳有:

- ① 豆油长链脂肪乳 (long chain triglyceride, LCT): C₁₄₋₂₄, 由 100%大豆油组成,含少量甘油及 卵磷脂。
- ②中/长链脂肪乳 (medium and long chain triglyceride, MCT/LCT): C_{6-24} 或 C_{8-24} , 由 50%中链甘油三酯和 50%大豆油组成,含少量甘油及卵磷脂,部分制剂含抗氧化剂维生素 E。
- ③结构脂肪乳 (structured triglyceride, STG): C_{6~24}, 由 75%混合链甘油三酯和少量 LCT、MCT 组成,含少量甘油及卵磷脂。
 - ④橄榄油长链脂肪乳: C14~24, 由 80%橄榄油和 20%大豆油组成,含少量甘油及卵磷脂。
 - ③鱼油长链脂肪乳: C₁₂₋₂₄, 100%鱼油组成, 含少量甘油、卵磷脂及抗氧化剂维生素 E。
- ⑥多种油脂肪乳:由 30%大豆油、30%中链甘油三酯、25%橄榄油和 15%鱼油组成,含少量甘油及 卵磷脂。

在选择输注脂肪乳时应综合考虑不同来源脂肪的组成,包括脂肪酸类型、各脂肪酸比例和抗氧化剂含量(PUFA 对过氧化损伤很敏感)。其中,大豆油 LCT 可提供丰富的必需脂肪酸(essential fatty acids, EFA),参与大量生物膜和生物活性物质的代谢;主要来源于椰子油的 MCT 分子量小,水解迅速且完全,半衰期短(仅为 LCT 的一半),肠外给予时不在脂肪组织中储存,较少发生肝脏脂肪浸润,尤其适用于因肉毒碱转运酶缺乏或活性降低而不能利用 LCT 者,且 MCT 的生酮作用高于 LCT。为保证 EFA 供给,减少 MCT 输注时的神经毒性,MCT 常与 LCT 制成混合制剂,即物理混合(MCT和 LCT 按 1:1 重量比)的中/长链脂肪乳和水解酯化(在同一甘油分子的 3 个碳链上随机结合不同的 MCT 和 LCT)的结构脂肪乳。相比于物理混合的 MCT/LCT,STG 更符合机体的生理代谢特点。

新型含橄榄油的长链脂肪乳富含大量具有生物活性的 α -生育酚,可减少脂质过氧化,安全性和耐受性良好。鱼油脂肪乳富含长链 ω -3 脂肪酸,是一种重要的免疫营养素(见"2.2.7"),由于 EFA 含量低,建议与其他脂肪乳联合使用。最新上市的多种油脂肪乳将大豆油、中链甘油三酯、橄榄油和鱼油按一定比例物理混合,既保证了必需脂肪酸的供给,又可以起到调节免疫的作用,具有广泛的应用前景。

通过 TNA 方式输注脂肪提供能量,不仅能预防必需脂肪酸的缺乏,还能减少葡萄糖摄入。但是,不同患者对不同脂肪乳的廓清能力存在差异,故其摄入量和输注速度需根据具体情况决定。脂肪乳的起始输注速度应尽可能慢,并通过监测血甘油三酯水平调整用量或输注速度(见 "2.5.2")。

1.1.2 氨基酸 氨基酸是蛋白质水解后的结构单位,其共同特征是具有一个酸性的羧基(-COOH)和一个碱性的氨基(-NH₂)共同连到一个碳原子上,分子其余部分随氨基酸的不同而不同。两性的氨基酸分子具有一定的缓冲作用,在 TNA 中对脂肪乳有一定的保护作用,但由于不同厂家不同制剂的氨基酸种类与含量不尽相同,其缓冲能力不能一概而论。

组成人体蛋白质的氨基酸有 20 种,其中 8 种为成人必需氨基酸 (essential amino acid, EAA),即异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。而在一些特定情况下某些氨基酸也是必需的,即条件必需氨基酸 (conditionally essential amino acid, CEAA),如处于生长发育的婴儿,组氨酸是必需的;酪氨酸对于早产儿、半胱氨酸对于早产儿及足月儿都是必需的;在肾病患者,酪氨酸是条件必需的;在肝病患者,半胱氨酸是条件必需的。

复方氨基酸制剂中氨基酸的配比模式常以人乳、全蛋及血浆游离氨基酸等为依据,各种氨基酸配比模式的优劣很难对比评估。临床常用的是平衡型氨基酸溶液,含 13~20 种氨基酸,包括所有EAA。近年来也有适用于婴幼儿、肝病、肾病等患者的特殊类型氨基酸溶液供临床使用,但其疗效是否优于标准的平衡型氨基酸尚缺乏足够的循证依据。实际上,复方氨基酸制剂的研制还在不断发展,最佳氨基酸组成还未确定,且限于制剂因素,目前的氨基酸制剂常缺乏足够量的 CEAA,因此在特定情况下,某些 CEAA 可以二肽形式单独添加。

谷氨酰胺是组成人体蛋白质的 20 种氨基酸之一,属于非必需氨基酸,在感染、炎症、代谢应激和营养不良状态下成为 CEAA。由于谷氨酰胺在水溶液和长时间保存时不稳定,并且溶解度很低(约 $3g\cdot L^{-1}$, 20 °C) $^{[1-2]}$,故静脉用药时将其制成二肽单独添加。近年来,谷氨酰胺也作为一种药理营养素用于多种疾病的治疗(见"2.2.7")。

通过 TNA 方式输注氨基酸提供氮源,不仅能全面高效地补充 EAA,还能降低氨基酸溶液渗透压,提高耐受性。值得注意的是,有些氨基酸制剂中含有电解质,需计入 TNA 供给。

1.1.3 葡萄糖 葡萄糖是机体最主要的能量底物,是 TNA 中唯一的碳水化合物。高温或久置条件下,葡萄糖分子中的羧基(-COOH)与氨基酸分子中的氨基(-NH₂)可能发生 Maillard 反应,使混合液变成褐色。此外,高渗的葡萄糖溶液可能使油滴间空隙消失,发生融合,影响 TNA 的稳定性。

一般情况下,机体的葡萄糖代谢以有氧代谢(1 mol葡萄糖生成36 mmol ATP)为主,在组织

缺氧和需要迅速增殖细胞的情况(创伤、感染、生长)下,无氧代谢(也称糖酵解,1 mol 葡萄糖生成2 mol ATP)和磷酸戊糖途径增加。糖酵解产生的乳酸可通过糖异生作用代谢成葡萄糖(消耗6 mol ATP),磷酸戊糖途径能为机体提供重要的还原产物(NADPH)和核酸。因此,TNA中的葡萄糖不仅能作为能量底物,还能参与机体生长、细胞再生、免疫细胞增殖和其他合成过程。

机体的所有细胞都能利用葡萄糖,部分细胞依赖葡萄糖: ①缺乏线粒体的细胞,如血红细胞;②处于缺氧状态的细胞,如骨髓质;③迅速增殖的细胞。此外,在进食或吸收后,因血脑屏障对脂肪酸渗透性低,脑部也优先氧化葡萄糖供能。然而葡萄糖在体内的氧化作用是有限的,与机体能量消耗有关,儿童或体力活动者葡萄糖氧化速率高,住院的成年患者葡萄糖最大氧化速率为 $4\sim5$ mg·kg $^{-1}$ ·min $^{-1}$ 。连续静脉滴注 TNA 时,输注速度不应超过葡萄糖最大氧化速率。应激情况下,葡萄糖的转换率显著升高($2\sim3$ 倍),但其氧化率却不等比例增加,大量输注葡萄糖增加呼吸商(respiratoryquotient,RQ,指呼吸作用所生成的 CO_2 与消耗的 O_2 的分子比),加重呼吸肌负担。此外,胰岛素抵抗和一些反调节激素(如儿茶酚胺、胰高血糖素、皮质醇)分泌增加也会影响葡萄糖的摄取和氧化能力。推荐危重患者 TNA 的最大输注速率为 $3\sim4$ mg·kg $^{-1}$ ·min $^{-1}$ 。

1.1.4 水和电解质 水和电解质是体液的主要成分,体液平衡为机体细胞正常代谢提供所必需的内环境,也是维持机体生命及各脏器生理功能的必备条件。体液可分为细胞内液(intracellular fluid,ICF)和细胞外液(extracellular fluid,ECF),这两部分被细胞膜分开。细胞膜上存在钠泵,它将钠留在细胞外作为主要的渗透骨架,而钾被留在细胞内,平衡胞内蛋白质的负电荷。细胞外区域可进一步分为血管内和血管外两部分,由毛细血管膜隔开,某些疾病状态能使毛细血管膜孔径增大,血浆进入组织间隙引起血容量丢失。

钠离子的主要功能是参与维持和调节渗透压,同时可加强神经肌肉和心肌的兴奋性,是细胞外液中主要的阳离子。钾离子的主要功能是参与糖、蛋白质和能量代谢,维持细胞内外液的渗透压和酸碱平衡,维持神经肌肉的兴奋性和心肌功能,是细胞内液中主要的阳离子。镁离子的主要作用是激活 ATP 酶和其他多种酶的金属辅酶,尤其在糖原分解过程中起重要作用。钙离子在维持神经肌肉兴奋性、血液凝固、细胞膜功能、多种酶活性、一些多肽激素的分泌和活性方面都起重要作用。磷除了与钙形成骨骼外,还以有机磷的形式广泛分布于体内,它是磷脂、磷蛋白、葡萄糖中间代谢产物和核酸的组成部分,并参与氧化磷酸化过程及形成 ATP 等。根据不同电解质的体内分布特点和生理功能,必须从体外获取、丢失到体外及因疾病导致体液在体内腔隙间流动三个角度来考虑水及电解质平衡的问题。

目前 TNA 中常用的电解质制剂一般为单一制剂,主要是各种浓度的氯化钠、氯化钾、葡萄糖酸钙、硫酸镁和甘油磷酸钠等。过去也使用氯化钙和无机磷制剂,但由于两者容易产生磷酸钙沉淀,现已少用(见"1.2.2")。

1.1.5 维生素和微量元素 维生素和微量元素是机体有效利用能量底物和氨基酸的基础,是重要的 微量营养素。它们的需要量相对较少,但不能在体内合成或合成量不足,必须以外源性补充。需要

营养支持的患者常常已经处于微量营养素耗尽的状态,并且由于疾病因素,微量营养素的需要量可 能有所增加。所有需要营养支持的患者在初期就应充分补充必需微量营养素。

维生素是必需有机微量营养素,可分为脂溶性(维生素 A、D、E、K)和水溶性(维生素 B、C)两大类。微量元素是无机微量营养素,维持机体生理功能所必需的主要有 9 种,即锌、铜、硒、铁、钼、铬、锰、碘和氟。水溶性维生素可经尿排泄,即使大量摄入也不致对人体造成损害,而脂溶性维生素和微量元素的安全剂量范围相对较窄。目前临床上有可供 TNA 使用的复方维生素制剂和复方微量元素制剂,这些制剂每支的营养素含量可满足成人每日的正常需要量。

1.1.6 其他药物 需要 PN 支持的患者主要是由于胃肠道功能衰竭或解剖结构破坏,肠道吸收能力下降同时影响口服药物的吸收,常需静脉给药。为降低药物治疗的复杂性,临床上可能利用 TNA 作为药物输注载体,以降低患者的容量负荷。然而,肠外营养液是含有多种营养物质的活性载体,不同药物(包括辅料)与 TNA 间的相互作用不能简单进行理论推测,其可能存在的不相容性限制了药物的添加。除了少数经研究证实的药物如西咪替丁、雷尼替丁、胰岛素等外,原则上为保证乳剂稳定应尽可能避免自行加入其他药物。如果必须在营养液中加入药物,需要仔细评估体系稳定性及各组分有效性(只有治疗指数大,且理化特性合适的药物才可加入 TNA 中),并在用药过程中密切监测不良反应及药物的药理活性。一般认为具有生物活性、半衰期短或性质不稳定如冻干制剂等均不应加入 TNA 中,已证实肝素能影响脂肪乳得稳定性,禁止加入 PN,且用于封管前必须冲管。

1.2 肠外营养混合液的稳定性和相容性

稳定性是指各种物质维持在一定浓度范围内不降解,而相容性是指在一定时间内(包装、运输、储存和输注过程)物质间无相互作用。肠外营养混合液成分复杂,因此必须考虑在混合及储存过程中,各营养成分的稳定性相对单一制剂可能有所下降,实际营养供给量可能不足,甚至不同营养成分之间可能发生配伍禁忌,危害患者生命健康。以下从多个角度讨论分析影响 TNA 稳定性和相容性的因素,并总结相应的应对措施。

1.2.1 影响脂肪乳稳定性的因素及应对措施 脂肪乳的稳定性受溶液 pH 值、氨基酸浓度、葡萄糖浓度、电解质浓度、脂肪乳脂肪酸种类及影响脂肪乳脂质过氧化的其他因素影响,见表 2 (各成分浓度的计算公式见附录 1)。

表 2 影响脂肪乳稳定性的因素及应对措施

氨基酸浓度	氨基酸浓度低时,对营养液的缓冲能力差,	TNA 的氨基酸终浓度≥2.5%为宜 ^[4] 。
	脂肪乳趋于不稳定。	
葡萄糖浓度	① 萄糖溶液的 pH 值在 3.2~5.5;	TNA 的葡萄糖终浓度在 3.3%~23%为
	② 50%葡萄糖为高渗液,可使脂肪颗粒间	宜[4]。
	空隙消失,产生凝聚。	
电解质浓度	阳离子浓度价位越高对脂肪乳稳定性影响	TNA 的一价阳离子浓度 < 130~150
	越大。三价阳离子(如 Fe³+)作用强于二	mmol·L ⁻¹ 、二价阳离子浓度 < 5~8
	价阳离子(如 Ca2+、Mg2+),一价阳离子(如	mmol·L ⁻¹ 为宜 ^[4-5] 。
	$Na^{\scriptscriptstyle +}$ 、 $K^{\scriptscriptstyle +}$)虽然作用较弱,但如果达到一定	
	高的浓度,也会产生"破乳"。	
脂肪酸种类	在其他条件保持一致的情况下, 橄榄油	综合临床情况选择适宜的脂肪乳制剂。
	LCT 的稳定性稍高于大豆油 MCT/LCT,	
	橄榄油 LCT 与大豆油 MCT/LCT 的稳定性	
	远远高于大豆油 LCT ^[6] 。	
影响脂质过	氧气存在时, PUFA 会发生过氧化。脂质	①某些脂肪乳制剂含维生素 E 等抗氧
氧化的因素	过氧化可能加剧处于应激状态患者的炎症	化剂,或 TNA 中含抗氧化组分;
	反应与免疫功能紊乱,进而影响组织器官	②应用透气较少的多层袋、避光和应用
	功能。	避光输液装置等可减少输液中过氧化
		物的产生。

1.2.2 配伍不当产生沉淀 不相容的各种盐类混合,会产生不溶性晶体小微粒,如果直径超过 5 μm, 肺栓塞风险增加。磷酸钙沉淀和草酸钙沉淀是 TNA 中最常见的不溶性微粒。

磷和钙是人体每日必须摄入的元素,但两者却不能无限相容,磷酸氢钙(CaHPO4)是最危险的结晶性沉淀,这种沉淀可能引发间质性肺炎、肺栓塞、肺衰竭等危及生命的严重不良事件。美国已有数例患者因输入产生了磷酸钙沉淀的营养液而死亡。磷酸钙沉淀的生成除了受 TNA 中各组分浓度的影响,还与 pH 值和温度有关。一般而言,pH 值越高、温度越高,越容易生成磷酸钙沉淀。此外,配置 TNA 的混合顺序也与磷酸钙沉淀的生成有关,规范的配置流程可以减少沉淀生成(见"1.3")。从制剂角度,氯化钙比葡萄糖酸钙较易产生沉淀,有机磷制剂(如甘油磷酸)较无机磷制剂不易产生沉淀。

草酸钙沉淀是极不稳定的维生素 C 降解成草酸后与钙离子结合而成的不溶性微粒。因此在需要给予治疗剂量的维生素 C 时,建议单独输注。

如果 TNA 中容易产生沉淀的物质同时出现,必须注意各成分的体积和浓度,不仅是最终体积和浓度,还要注意在配置过程中各个阶段各组分的浓度。

- 1.2.3 维生素的降解 空气中的氧气、包装材料的空气透过率、光照等多种因素都会加速维生素的降解,尤其是一些极不稳定或极易被氧化的维生素,如维生素 A、C、E等。其中,维生素 C是 TNA 中极不稳定的一个成分,极易氧化,一般在混合后几分钟内就损失 10%~30%,并随着时间的推移含量持续下降。此外,一些制剂中的辅料也可能影响维生素的稳定性。因此,为最大限度地减少维生素降解,应采取以下措施:①在配置完成后尽量排尽营养袋中残留的空气;②有条件的话,在储存、运输及输注过程中避光;③有条件的话,选用多层袋;④TNA 在 24 h 内使用。
- 1.2.4 微量元素的相容性 关于微量元素在 TNA 中的相容性,目前了解不多。有少量研究报道了多种微量元素制剂在 TNA 中存在变色现象,可能与金属络合物的形成有关,但对机体的影响尚缺乏相关研究。
- 1.2.5 包装材料对有效成分的吸附 常用的营养液包装材料有聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯醋酸酯(EVA)及多层袋(一般是由三层 EVA/乙烯—乙烯醇共聚物 EVOH 材料组成)。其中 PVC 袋对维生素 A 和胰岛素有较强的吸附作用。PVC 对维生素 A 的吸附性取决于维生素 A 酯的形式,一般维生素 A 醋酸酯在 PVC 袋中耗损较大,而维生素 A 棕榈酸酯耗损不明显。此外,环境因素(如氧气、光照、温度等)也从多方面影响 TNA 的稳定性和相容性。

1.3 肠外营养液的混合配置

肠外营养混合液应在医疗机构的静脉药物配置中心(pharmacy intravenous admixture service,PIVAS)集中配置,配置区域和成品复核间的温度应控制在 20 ℃ ~ 25 ℃,湿度在 50% ~ 70%。超净工作台(又称层流空气洁净台)是肠外营养液的配置场所,配置过程应严格按照无菌操作技术进行,保证营养液安全无菌;严格执行核对制度,保证营养液准确无误;严格掌握药物的相容性和理化性质,保证营养液性质稳定。

配置操作时应注意正确的混合原则与混合顺序,如钙剂和磷酸盐分别加入不同的溶液内稀释,以免生成磷酸钙沉淀;氨基酸和葡萄糖混合后检查有无沉淀和变色,确认无沉淀和变色才可加入脂肪乳。推荐的具体操作步骤^[4]为:①将高渗葡萄糖或高渗盐水、电解质(除磷酸盐外)、胰岛素(胰岛素最好单独用)加入葡萄糖中;②将磷酸盐加入氨基酸中;③将微量元素加入另一瓶/袋氨基酸中;④将水溶性维生素和脂溶性维生素混合加入脂肪乳中;⑤将加了成分的氨基酸及葡萄糖分别加入或经过过滤输注管滤入营养袋内,在滤入混合过程中轻轻摇动,肉眼检查袋中有无沉淀和变色等现象;⑥确认无沉淀和变色后,将加了维生素的脂肪乳滤入营养袋内;⑦应不间断地一次性完成混合、充袋,并不断轻摇营养袋,使之混合均匀,充袋完毕时尽量挤出袋中存留的空气;⑧贴上营养液输液标签(注明科别、病区、床号、姓名、营养液的处方组分等基本信息)。

配置完成后需肉眼检查混合液有无分层或颜色、沉淀等变化,并再次复核药物、配置处方和标 签。若有分层、颜色变化、沉淀析出,则停止使用。

2 肠外营养的临床应用

营养不良(包括营养不足和营养过剩)是一个公共卫生问题,疾病引起的营养不良常表现为营养不足,发生于多种急慢性疾病患者,包括各种年龄与环境。欧洲肠外肠内营养学会(The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism,ESPEN)共识^[7]指出在诊断营养不良前,首先应使用合适的筛查工具(如 NRS-2002,见附录 2)对存在营养风险的患者进行营养筛查,而确诊营养不良需满足以下两项之一: ①体重指数(body mass index,BMI) <18.5 kg·m⁻²; ②非意愿体重丢失(即无法确定时间者体重下降超过日常体重 10%或 3 个月体重下降超过 5%),且 BMI 偏低(< 70 a 者 BMI < 20 kg·m⁻², > 70 a 者 BMI < 22 kg·m⁻²)或低去脂体重指数(fat free mass index,FFMI;男性FFMI < 17 kg·m⁻²,女性 FFMI < 15 kg·m⁻² 即为低 FFMI)。

在医疗机构对营养不良(即营养不足)患者采取营养支持疗法有助于改善机体的结构和功能,改善临床疗效,降低并发症的发生率和死亡率。临床营养支持治疗的方式有 3 种,即口服营养补充剂(oral nutritional supplements,ONS)、肠内营养(enteral nutrition,EN)和肠外营养。当胃肠功能严重障碍时,机体能量需求常以 TPN 供给,或当 EN 供给不足(<总能量需求 60%)时,也常联合部分肠外营养(partial parenteral nutrition,PPN)支持治疗。

2.1 肠外营养的适应证和禁忌证

在临床营养实践中,营养支持治疗的适应证并非一成不变的,需根据患者是否能从营养支持治疗中获益来决定营养支持治疗的适应证。营养支持治疗的临床获益主要包括症状的改善、生活质量的提高、并发症和死亡率的降低、疾病的加速康复。此外,还有一些功能性的变化(如提高肌肉力量和改善疲劳、加速创伤愈合速度、增强机体抗感染相关的免疫功能等)和机体重量或组成的改善(如增加肌肉组织等)。大量证据表明,营养不良特别是严重营养不良的患者可从合理的营养支持治疗中获益,而边缘性营养不良或高危人群的营养支持治疗指征仍存在争议。总的来说,凡需要营养支持,但又不能或不宜接受 EN 的患者均为 PN 的适应证。此外,临床上许多患者虽然能够接受 EN,但由于疾病等原因,无法通过 EN 满足机体的能量和蛋白质目标需要量,需要补充或联合 PN。ASPEN根据疗效显著程度将 TPN 支持治疗分为有显著疗效的强适应证、对治疗有益的中适应证、疗效不确定的弱适应证和禁忌证。然而,实际的临床情况往往十分复杂,对某一疾病或情况很难简单的确定其疗效是否一定显著,以下情况可考虑应用 PN^[8]:

总适应证:

- ① 时间(>7 d)不能进食或经肠内途径摄入每日所需热量、蛋白质或其他营养素者;
- ② 由于严重胃肠道功能障碍或不能耐受 EN 而需营养支持者;
- ③ 通过 EN 无法达到机体需要的目标量时应该补充 PN。

具体适应证:

- ①由于以下情况无法进食或通过消化道吸收营养物质: 广泛小肠切除、小肠疾病、放射性肠炎、 严重腹泻、顽固性呕吐等;
 - ②接受大剂量放、化疗的营养不良患者;

- ③进行骨髓移植患者;
- ④无法进行或不能耐受 EN 的重症胰腺炎患者;
- ⑤消化道功能障碍的严重营养不良患者;
- ⑥营养不良的获得性免疫缺陷性疾病患者或存在并发症(如顽固性腹泻、并发其他感染、接受化疗等)的获得性免疫缺陷性疾病患者;
- ②严重分解代谢状态下患者(如颅脑外伤、严重创伤、严重烧伤等),在 5~7 d 内无法利用其胃肠道的。

虽然 PN 在某种程度上具有不可替代的意义,但某些情况下并不适宜或应慎用:

- ①肠道功能正常,能获得足量营养的;
- ②计需 PN 支持少于 5 d 的;
- ③心血管功能紊乱或严重代谢紊乱尚未控制或纠正期;
- ④预计发生 PN 并发症的风险大于其可能带来的益处的;
- ③需急诊手术者,术前不宜强求 PN;
- ⑥ 临终或不可逆昏迷患者。

2.2 肠外营养配方

明确肠外营养适应证后,应全面评估患者的代谢状态和疾病对代谢的影响,确定治疗目标,制定营养计划。肠外营养的配方组成必须根据不同患者的器官功能、疾病状态、代谢情况及其他治疗措施准确设计给予,因为接受 PN 的患者不能控制营养物质的吸收,所有经静脉给予的营养物质都要被吸收、代谢和排泄。TPN 的营养物质必须完整,包括水、碳水化合物、氨基酸、脂肪、电解质、维生素和微量元素。特殊情况下,也可加入某些特殊营养物质(如药理营养素),其独特的药理作用可能影响预后。

- 2.2.1 能量摄入 确定适当的能量摄入,避免摄入过度或不足是十分必要的。间接测热法可提供机体能量消耗最准确的数据,但不易获得,临床常采用一些公式估算患者的总能量消耗 (total energy expenditure, TEE),以指导制定热量目标。
 - ① 拇指法则,即成人每日热量目标约为 25~30 kcal·kg⁻¹。

肥胖患者采用校正体重,透析患者采用干体重。

校正体重=理想体重+[0.4×(实际体重-理想体重)]

理想体重(idea body weight, IBW)有多种计算方式,国外推荐男性使用 Devine 公式,女性使用 Robinson 公式:

男性: IBW=50 + 2.3×[身高(cm)/2.54-60]

女性: IBW=48.67 + 1.65×[身高(cm)/2.54-60]

也可使用简易公式:

男性: IBW=身高(cm)-105

女性: IBW=身高(cm)-100

② 用 Harris-Benedict (H-B) 公式估算静息状态下的基础能量消耗 (basal energy expenditure, BEE), TEE = BEE×活动指数×应激指数, 见表 3。

BEE (Harris-Benedict 公式):

男性: BEE(kcal/d)=66.47+[13.75×实际体重 (kg)]+[5.0×身高 (cm)]-[6.76×年龄 (a)] 女性: BEE(kcal/d)=655.1+[9.56×实际体重 (kg)]+[1.85×身高 (cm)]-[4.67×年龄 (a)]

表 3 常见活动指数与应激指数

	影响因子	指数
活动:	1. 卧床不起	1.2
	2. 已离开床	1. 3
应激:	1. 术后(没有并发症)	1.0
	2. 长骨骨折	1.15-1.30
	3. 恶性肿瘤/COPD	1.10-1.30
	4. 腹膜炎/脓毒症	1.10-1.30
	5. 严重的感染/多处创伤	1.20-1.40
	6. 多脏器功能障碍综合征	1.20-2.00
	7. 烧伤	1.20-2.00

2.2.2 氨基酸供给 氨基酸的供给量应根据患者体重和临床情况而定,健康成人每日氨基酸需要量是 1.2~1.5 g·kg⁻¹。机体的蛋白质更新是一个持续动态变化的过程,其合成和分解速率受饥饿、应激、营养不良及其他急慢性疾病状态的影响,胰岛素和儿茶酚胺水平也起着重要的调节作用。在严重分解代谢、明显的蛋白质丢失或重度营养不良时需要较大剂量,而肝肾功能不全的患者则需限制氨基酸用量甚至调整氨基酸组成(如肝性脑病患者选用高支链氨基酸配方,肾功能不全患者选用必需氨基酸配方)。

充足的非蛋白热量 (non protein caloric, NPC, 即 TNA 中葡萄糖与脂肪所提供的热量, 1 g 葡萄糖可提供约 3.4 kcal 热量、1 g 脂肪可提供约 9 kcal 热量)对蛋白质的有效利用十分重要。大多数稳定的患者需 150 kcal NPC: 1 g 氮,其中含氮量可由公式"氮量 (g) = 氨基酸量 (g) × 16%" 计算获得。1 g 氨基酸可提供约 4 kcal 热量。

2.2.3 非蛋白热量供给 葡萄糖和脂肪是 TNA 中最主要的 2 种能量底物, $50\% \sim 70\%$ 的葡萄糖与 $30\% \sim 50\%$ 的脂肪是住院患者 NPC 供能的适宜比例,也可根据患者的耐受情况调整,脂肪占比一般不超过 60%。此外,还可根据患者体重估算 NPC 供给,一般推荐成人每日葡萄糖供给量 $< 7~g \cdot kg^{-1}$ 、脂肪供给量 $< 2.5~g \cdot kg^{-1}$ 。

某些疾病,如呼吸衰竭患者可增加脂肪供给以维持正常的呼吸熵、非手术肿瘤患者可增加脂肪供给以适应机体代谢的改变。在严重疾病时,需考虑胰岛素抵抗或脂肪利用障碍来灵活调整糖脂比。 伴有明显高甘油三酯血症患者应限制脂肪的供给量,用胰岛素来保证血糖浓度正常。

2.2.4 液体量 液体量应根据患者每日情况计算提供。综合评估患者心脏、肾脏功能,密切关注体重变化、出入量平衡(包括经口或经静脉补充的液体和尿量、其他途径液体丢失等情况)、监护患者是否存在脱水、水肿或腔内液体积聚。

正常情况下人体水的需要量可用多种方法计算,见表 4。

表 4 每日水需要量计算方法

方法	水需要量/mL 要量	方法	水需要量/mL·kg ⁻¹
	要-1		
按年龄计算		按体重计算	
强体力活动年轻人	40	第1个10 kg	100
大多数成年人	35	第2个10 kg	50
老年人	30	额外的体重	20 (≤ 50 a)
按摄入热量计算	1		15 (>50 a)

高热量摄入、妊娠、发热、大量出汗、腹泻、烧伤、外科引流等情况下,机体对水的需要量增加;心、肾功能不全时,常需限制液体供给。

2. 2. 5 电解质 电解质平衡的管理需动态监测患者的症状体征、液体出入量及血电解质指标(即血钠、血钾、血钙、血镁、血磷等)。在低蛋白血症时,若血钙低于正常值,则血中蛋白结合钙降低,而离子钙不低,不发生临床症状,此时血钙指标需要校正,"校正钙浓度 $(mg \cdot dL^{-1}) = n$ 如钙浓度 $(mg \cdot dL^{-1}) + 0.8 \times [4.0-n$ 由有蛋白浓度 $(g \cdot dL^{-1})]$ "。此外,血清镁浓度与机体镁缺乏不一定平行,TPN 中应常规补充。

正常情况下成人 TPN 中每日电解质的需要推荐量见表 5。

表 5 成人每日电解质需要推荐量

电解质	钠	钾	钙	镁	磷
需要推荐量/mmol	80 ~ 100	60 ~ 150	2.5~5	8 ~ 12	15 ~ 30

然而,其实际需要量应根据临床情况进行调整,如胃肠道丢失时应增加,肾衰竭或血电解质水 平偏高时应减少。

2.2.6 微量营养素 维生素和微量元素已有基本需要量的复合制剂。但在某些特殊患者(如危重患

者、烧伤患者或伴有肠瘘等情况时),某些微量营养素的组分可能不足,需要额外剂量或单一制剂的添加。然而,给予的剂量必须适应患者的排泄能力。

2. 2. 7 药理营养素 营养方案可通过添加药理营养素(如谷氨酰胺、 ω -3 脂肪酸)进一步完善。2011 年美国 ASPEN 的 position paper ^[2]给出了静脉用谷氨酰胺作为药理营养素的循证总结: ①可能降低重症术后或机械通气患者的感染并发症、缩短住院时间和死亡率(然而,包括 2013 年发表在 NEJM 的 REDOXS 研究 ^[9]在内的几项最新大样本多中心随机对照试验对这一结论提出质疑,2016 年 ASPEN 的成人重症指南第 H6 条指出不建议重症患者常规使用静脉用谷氨酰胺); ②某些其他手术(如腹部)或重症非机械通气患者可能获益; ③骨髓移植患者获益不明; ④烧伤或急性胰腺炎患者可能获益; ③儿童人群研究有限。近年来,也有不少研究探讨了 ω -3 脂肪酸在重症、肿瘤及手术患者中的免疫增强作用,但限于方法学上的局限性,尚不能提供一致的循证意见。

总体而言,药理营养物的临床使用尚存在争议,临床使用时需综合考虑。需注意的是,在加入 这些物质后,一些常规的常量营养素应相应减少,以满足常规标准营养液中三大营养物质的供能比例。

2.3 肠外营养的输注系统

在肠外营养应用早期,曾使用多瓶输注系统(multiple bottle system, MB 系统),即氨基酸、葡萄糖和脂肪乳同时平行输注或序贯串输,无机盐和维生素分别加入不同瓶中,同时或在不同时间输注,每日常要更换 6~8 瓶液体。这种方法常发生误差,导致高血糖及电解质紊乱,需要经常调控血糖和血电解质,营养素的利用也远不够理想。MB 系统的唯一优点是,对于病情变化快的患者能够灵活调整 PN 配方。

1972年法国的 Montpelier 和 Joyeux 提出"全合一"系统(All-in-One, AIO,也称 TNA),目的是使 PN 的应用更方便,使每位患者用一个硅胶袋和一条输液管即可输注全部所需营养。TNA 营养液一般在医疗机构的静脉配置中心配置,也称自配型肠外营养袋。其优点在于:①方便输注、节约时间、降低感染率、降低费用;②多种营养素协同利用,减少代谢性并发症发生率,如高血糖、电解质紊乱等,进而减低监测费用;③添加脂肪乳剂降低渗透压,减少静脉刺激。TNA 唯一的缺点是无法从已配置好的营养袋中去除已加入的物质。

随着医药工业的发展,为适应临床需求和方便使用,医药厂家开发了即用型预混式多腔袋(multi-chamber bag,MCB)形式的商品化肠外营养"三腔袋(three-chamber bag,TCB)"或"双腔袋(dual-chamber bag,DCB)"产品。MCB带有分隔腔结构,可以延长营养液的保存期限,每个腔内含不同营养组分,输注前挤压营养袋,使腔间间隔条分离,各组分即相互混合,其内含有人体代谢所需的基本营养素,且配比相对标准化。TCB含葡萄糖、氨基酸和脂肪乳。DBC仅含葡萄糖和氨基酸,以适应部分特殊情况下对不同脂肪乳的需求,同时更好的保证脂肪乳的稳定性。MCB中大多含有电解质,但考虑到稳定性问题,均不含维生素和微量元素,常需额外添加。需注意的是,即使应用方便的输注系统,仍需专业技术人员根据添加顺序的规则进行无菌操作。

总体而言,肠外营养的规范化应用提倡 TNA。其中,自配型肠外营养主要用于病情特殊或多变的、需要营养干预的患者,MCB 主要用于病情稳定的营养不良或高风险患者。

2.4 肠外营养的输注途径

肠外营养液经静脉给予,输注途径可分为外周静脉置管(peripheral venous catheter,PVC)和中心静脉置管(central venous catheter,CVC)。临床上选择 PN 输注途径时需考虑 TNA 的渗透压、预计的输注时间、既往静脉置管病史、拟穿刺部位血管解剖条件、患者凝血功能、合并疾病情况、是否存在病理性体位、护理人员的导管维护技能及患者对静脉置管的主观感受和知情同意等。

外周静脉指浅表静脉,通常指上肢静脉,成人下肢静脉血栓静脉炎风险高,故不适合 PN。中心静脉置管又分为经外周置入中心静脉导管 (peripherally inserted central catheter,PICC)、经皮直接穿刺中心静脉置管 (暂时性中心静脉置管)和静脉输液港(永久性中心静脉导管)等。若单纯以 PN输注为目的,通常不采用静脉输液港。常用的中心静脉通路是锁骨下静脉和颈内静脉,股静脉发生血栓栓塞和感染并发症风险高,一般不推荐用于 PN。

通过 PVC 给予肠外营养具有静脉入路容易、护理方便、不存在中心静脉置管风险和较为经济等优点。但高渗营养液易引起血栓性静脉炎,PN 超过 14 d 者,通常应行 CVC。外周肠外营养适用于接受较低渗透浓度(通常建议 ≤ 900 mOsm·L⁻¹)营养液的短期治疗。PN 中各组分的总渗透压除以总液体量即为渗透浓度,各组分渗透压的估算见表 6。

表 6 肠外营养液各组分渗透压的估算

PN 组分 渗透压/mOsm			
葡萄糖	5/g		
氨基酸	10/g		
脂肪	1. $3 \sim 1.5/g$		
电解质	1/mEq		
微量元素	19/支		

肠外营养液持续静脉滴注时的最少输注时间必须适应葡萄糖的最大氧化速率(一般为 $4\sim5$ $mg\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$,危重患者为 $3\sim4$ $mg\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$)。外周肠外营养时,输注时间越长,血栓性静脉炎的发生率越高。

2.5 肠外营养的并发症及防治原则

经过多年临床实践, PN 的理论、技术和营养制剂的开发都有了较大发展, 但 PN 可能导致一系列并发症, 严重者甚至危及生命。了解 PN 并发症的发生机制及其防治原则有助于提高 PN 治疗的安全性。PN 的并发症主要分为与输注途径有关的导管相关并发症和与输液成分有关的代谢性并发症。2.5.1 导管相关并发症 导管相关并发症常发生在中心静脉置管过程中, 也有少数是长期应用、导

管护理不当或拔管操作所致,受通路种类、操作经验、治疗持续时间、管路护理质量和患者的基础 疾病状态等因素影响。分为机械性并发症、感染并发症和血栓栓塞并发症。

机械性并发症常发生在中心静脉置管的穿刺过程中,不同穿刺部位并发症种类和发生率不尽相同。穿刺前纠正患者的凝血功能异常,选择合适体位,采用超声静脉定位,穿刺时先用细针头定位,插管时采用"J"械形头导丝引导技术等,有助于减少并发症的发生。

中心静脉导管相关感染是 PN 时最常见、最严重的并发症,包括全身感染和局部感染。全身感染是导管所致菌血症或脓毒血症,患者可出现寒战、高热、呼吸急促、低血压等,严重者可出现意识模糊。实验室检查见血中白细胞、中性粒细胞等感染指标升高。如果临床上表现为菌血症但无明显感染部位时,应怀疑导管相关感染的存在。局部感染是发生在导管局部皮肤或周围组织的感染、腔隙感染或隧道感染。预防导管相关感染最重要的措施是在穿刺置管、PN 配置、给药和导管护理时严格遵守无菌原则,一般不需预防使用抗菌药物,没有感染证据时也不必定期更换导管。明确发生导管相关感染的患者必须拔除导管,并送导管尖端、导管出口渗液和经导管抽出的血样做培养。多数情况下,拔管后患者症状很快好转,不需使用抗菌药物。若患者症状持续且感染指标呈上升趋势,则需开始抗感染治疗。抗菌药物的选择应针对可能的致病微生物及当地的病原菌耐药情况,随后根据细菌培养及药敏结果指导调整。当患者无感染症状而怀疑导管相关感染时,可暂不拔管,但应停止输液,经导管抽取血样送细菌培养,并用高浓度抗菌药物封管,根据细菌培养结果决定是否继续保留和使用导管。

随着 PN 时间延长,导管相关的静脉血栓形成发生率逐渐增高。导管相关的静脉血栓形成常见于锁骨下静脉和上肢静脉,血栓形成后可逐渐增大并脱落,造成血栓栓塞,严重血栓栓塞可导致患者死亡。抗凝治疗可减少导管相关静脉血栓形成的发生率和血栓栓塞的风险,低分子肝素和华法林均有预防作用,但 PN 中加入无效。已有血栓形成的患者可进行溶栓治疗。导管阻塞常因导管内血栓形成或药物、无机盐沉淀所致,PICC 通路的发生率高于其他中心静脉通路。可试用溶栓药冲洗,必要时更换导管。

2.5.2 代谢性并发症 肠外营养中各组分供给不足或过量,均会引起代谢性问题。在临床实践中, 准确评估每位患者的营养素需求是非常困难的,因此,必须积极营养监测,根据患者的代谢需求调整营养方案,见表 7。

表 7 肠外营养的常见代谢紊乱及其防治原则

营养组分	代谢紊乱	防治原则
葡萄糖	低血糖或高血糖	葡萄糖输注速度 ≤ 4 ~ 5 mg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
		血糖监测,必要时使用胰岛素,避免低血糖
脂肪	① 需脂肪酸缺乏	① 至少 0.2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ LCT, MCT/LCT 应加倍量
	② 甘油三酯血症	② 毕至少5~6 h抽血查血甘油三酯水平; 若输毕12 h后

血甘油三酯仍 > 4.6 mmol·L⁻¹, 脂肪乳摄入应减量, 若血甘

油三酯 > 11.4 mmol·L⁻¹,应停用

③脂肪超载综合征 ③一旦发生立即停用,并对症处理

氨基酸 氮质血症 减量并控制输注速度;评估患者是否存在脱水、肾功能不全

或处于分解代谢状态

电解质 电解质紊乱 血电解质水平监测,调整供给

维生素 维生素缺乏 症状监测,足量补充 微量元素 微量元素缺乏 症状监测,足量补充

注: *表示大多数患者脂肪的血清廓清时间为 5~6 h。

机体营养物质代谢紊乱可能导致一些临床急症或进一步发展为脏器功能损害。

①脂肪超载综合征是由于脂肪乳剂输注速度和(或)剂量超过机体的脂肪廓清能力,导致的以血甘油三酯(triacylglycerol,TG)升高为特征的症候群。发病机制涉及脂肪乳的性质、用量和患者的功能状态,包括氧化应激、炎症反应、免疫应答、植物固醇、脂肪廓清、脂质体、血小板、内皮细胞等。临床表现为肝脾肿大、黄疸、低蛋白血症、发热、急性呼吸窘迫综合征、代谢性酸中毒、血小板减少、出血、弥散性血管内凝血等。防治的关键是了解不同来源脂肪乳剂的特性,避免过量、过速使用,评估患者的脂肪廓清能力,密切监测血 TG 水平,一旦发生立即停用,并对症处理。

②严重营养不良患者体内磷含量常减少,开始营养支持后,特别是过快过量摄入能量底物后,ATP 合成增加可能导致血磷浓度迅速降低,磷补充不足时更易发生,称为"再喂养综合征"。除低磷血症外,还可合并低镁血症、低钾血症、维生素缺乏、液体潴留。临床可表现为危及生命的心律失常,神经精神改变(如谵妄、癫痫发作等),严重低磷引起呼吸肌无力、通气不足甚至呼吸衰竭。如不能及时诊断和处理,并发症的发生率和死亡率较高。防治再喂养综合征的第一步是识别高危患者,危险因素主要包括:营养不良的严重程度、过快的营养支持、未及时补充电解质和维生素或合并致电解质和维生素吸收不良的疾病等。在 PN 开始前,尽量纠正电解质缺乏,特别是钾、镁、磷,补充维生素 B₁,能量摄入应从目标量的 50%开始,逐步加量。

③肠外营养相关肝脏疾病(parenteral nutrition-associated liver disease, PNALD)是长期 TPN的常见并发症,包括肝脏脂肪变性和肝脏胆汁淤积等。肝脏脂肪变性表现为血转氨酶升高(超过正常上限 1.5 倍)、血胆红素轻度升高和肝脏增大(超声提示回声增强),目前认为主要由于过度喂养特别是葡萄糖过量引起。过量的葡萄糖进入体内后不能被完全利用,转化为脂肪沉积于肝内,引起脂肪肝,尤其易发生于原有肝脏疾病或其他伴发疾病(如脓毒血症、中重度营养不良、短肠综合征、因放化疗肠道损伤)的患者。早期的肝脏脂肪变性是可逆的,发生在门脉周围,但可进展为整个小叶的脂肪性肝炎,伴有不同程度的胆汁淤积和纤维化,可能发展为肝硬化和肝衰竭,是肠外营养最严重的并发症之一,在新生儿和儿童常见,应尽可能预防或减少其发生。对于长期 TPN 且已有肝酶

升高的患者,可选择周期性输注(每次间隔 6~8 h)以减少脂肪变性的发生。尽早刺激肠道(EN 供给),预防细菌过度生长,口服熊去氧胆酸逆转严重胆汁淤积,选择合适的脂肪乳剂,提供适宜的氨基酸和牛磺酸。

④长期 TPN 时肠道处于休息状态,肠道激素的分泌受抑制,胆囊运动减少,胆汁成分改变,导致胆囊淤积和胆囊扩张,进一步可发展为胆石症和胆囊炎。给予胆囊收缩素,或少量 EN 供给可刺激胆囊收缩,防治胆囊淤积。

⑤长期 TPN 可能破坏肠粘膜的正常结构,肠粘膜上皮萎缩、变稀,皱褶变平,肠壁变薄,肠通透性改变,肠屏障功能减退,肠道细菌移位引起肠源性感染。应尽早改用 EN,补充谷氨酰胺。

⑥长期 TPN 治疗的儿童易患佝偻病,原因是 TPN 中提供的钙、磷远不能满足儿童的生长发育需求,必须额外补充。长期 TPN 治疗的成年患者活动减少、性激素分泌减少、类固醇治疗及长期肠道衰竭致钙、磷、镁缺乏和维生素 D 缺乏或过量,危害骨骼代谢,常有骨钙丢失、血碱性磷酸酶增加、高钙血症、骨痛甚至骨折。目前还不明确如何预防这种并发症,但增加磷和镁的摄入、交替补充维生素 D 和足量的钙以及运动可能有用。

肠外营养支持治疗过程中可能发生各种并发症,临床实践过程中必须密切监护,及时调整营养 液配方,优化周期性营养方案。

3 肠外营养的临床药学工作

营养支持药师是营养支持团队中的重要成员,国内营养支持临床药学专业人员的需求量逐年增加,2011年国家卫计委临床药师培训新增了"肠外肠内营养专业"的培训指南。因此,有必要规范医疗机构肠外营养临床药师的工作范畴和工作流程,以促进NSP职能与工作要求的不断完善与更新。非常重要的是,临床药师在工作过程中,应同时建立临床思维与科研思维,与其他 NST 成员合作,共同促进临床营养学的发展。

目前医疗机构肠外营养支持药师的工作范畴主要有三方面,即评估 TNA 系统的稳定性和相容性 (见"1.2")、分析配方的合理性(见"2.1~2.4")和针对肠外营养方案提出个体化建议,并进行监护与宣教。具体工作流程见图 1。

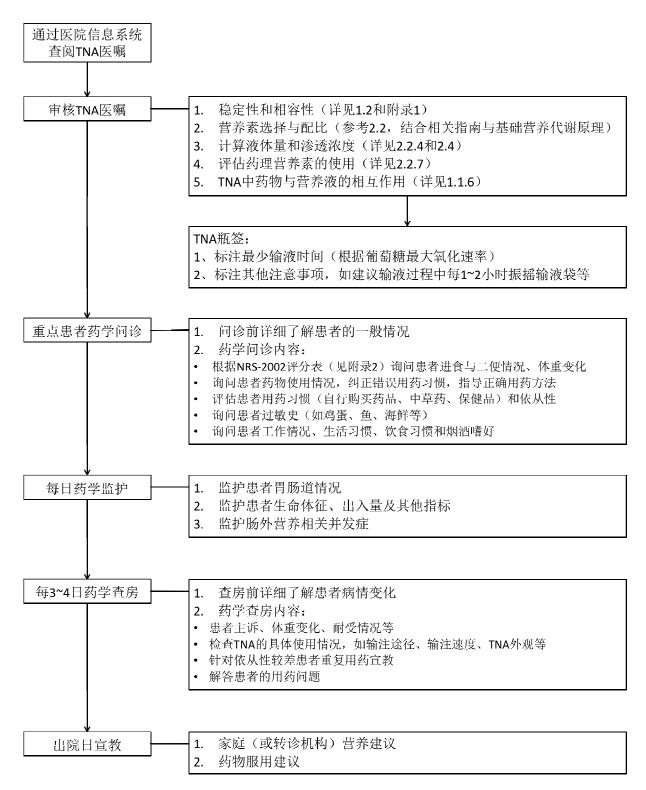


图 1 肠外营养临床药师工作流程

临床药师需及时审核 TNA 医嘱,从 TNA 系统的稳定性和相容性及配方合理性两个角度提出药学建议,并及时反馈给临床医师。然后,在配置完成的每个 TNA 瓶签上分别标明推荐的最少输液时

间及其他注意事项。选择重点患者药学问诊与查房,问诊前应详细了解患者的一般情况(包括病史、伴发疾病、相关实验室检查指标和辅助检查结果、用药情况及其他治疗措施等),问诊内容主要是对患者目前病情的相关补充(包括营养状况、用药情况、过敏史与生活饮食习惯等),告知患者肠外营养袋使用过程中的注意事项:①在滴注过程中应密切关注乳剂外观变化,若 TNA 中含胰岛素应每 1~2 h 轻轻晃动营养袋混匀以防低血糖(长时间静置时,胰岛素可能堆积,突然大量入血低血糖风险高);②若液面出现半透明乳化层需马上摇匀,若析出黄色油滴,则出现不可逆油水分层,应马上停止滴注,并通知医务人员;③出现任何不适症状即时通知医务人员。

临床药师应每天监护患者病情变化,一旦胃肠道情况允许,尽早开始 EN(已开始肠内喂养者,需指导患者或家属记录每日体重变化、饮食摄入量和排便情况)。密切监护患者生命体征、出入量、相关营养指标(如白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白和前白蛋白等)和其他生化指标(主要包括肝肾功能、电解质、血糖、血脂、血常规等)的动态变化,指导肠外营养方案调整。监护患者是否发生导管相关感染(感染指标如体温、白细胞计数、中性粒细胞比值、降钙素原定量、血培养等的变化趋势)、血栓栓塞(D-二聚体等)或代谢性并发症(包括各种营养物质的代谢紊乱及急慢性脏器损害,见"2.5.2")。常规每 3~4 天药学查房,重点监护患者的体重变化和耐受情况,检查营养液的具体使用情况(如输注途径、输注速度和 TNA 外观等),针对依从性较差的患者重复用药宣教,并解答患者的其他用药问题。根据患者的个体情况,拟定出院后的营养支持计划,同时仔细交代相关的药物服用建议。

患者病情变化或代谢状态改变时,临床药师需与主管医师积极沟通,根据国内外指南和基础营养代谢原理调整肠外营养方案。然而,目前肠外营养的相关研究仍处于早期阶段,大样本多中心的随机对照研究较少。临床药师有责任在标准的工作流程指导下,通过日常临床工作探索建立科研思维,详细记录患者的肠外营养使用情况与疾病转归(见附录 3),积极开展相关研究。

参考文献

- [1] Lubos Sobotka, 蔡威. 临床营养基础(第 4 版)[M]. 上海: 上海交通大学出版社, 2013: 242.
- [2] Vanek V W, Matarese L E, Robinson M, *et al.* A.S.P.E.N. position paper: parenteral nutrition glutamine Supplementation[J]. Nutr Clin Pract, 2011, 26 (4): 479–494.
- [3] Driscoll D F, Bhargava H N, Li L, *et al.* Physicochemical stability of total nutrient admixtures[J].Am J Health Syst Pharm, 1995, 52 (6): 623–34.
- [4] 李宁,于建春,蔡威. 临床肠外肠内营养支持治疗学[M]. 北京:中华医学电子音像出版社, 2012:236-240.
- [5] 中华医学会. 临床技术操作规范肠外肠内营养学分册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 44.
- [6] Driscoll D F, Giampietro K, Wichelhaus D P, *et al.* Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition[J]. Clin Nutr, 2001, 20(2):151–7.

- [7] Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, *et al.* Diagnostic criteria for malnutrition An ESPEN Consensus Statement[J]. Clin Nutr, 2015, 34 (3): 335–40.
- [8] 吴国豪. 临床营养治疗理论与实践[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2015: 156.
- [9] Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer P E, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2013, 368 (16): 1489–1497.

附录 1. TNA 中各参数估算公式

- 总热量(kcal) = 葡萄糖总量(g)×3.4(kcal/g) +脂肪乳总量(g)×9(kcal/g) +氨基酸总量(g)×4(kcal/g)
- 2. 单位热量(kcal/kg) = 总热量(kcal)/体重(kg)
- 3. 三大营养物质热量比例 = [葡萄糖总量(g)×3.4(kcal/g)/总热量(kcal)] : [脂肪乳总量(g)× 9(kcal/g)/总热量(kcal)] : [氨基酸总量(g)×4(kcal/g)/总热量(kcal)]
- 4. 非蛋白热量(kcal) = 脂肪乳总量(g)×9(kcal/g) +葡萄糖总量(g)×3.4(kcal/g)
- 糖脂比 = [葡萄糖总量(g)×3.4(kcal/g)/非蛋白热量(kcal)]: [脂肪乳总量(g)×9(kcal/g)/非蛋白 热量(kcal)]
- 6. 热氮比(kcal:g) = 非蛋白热量(kcal): [复方氨基酸(g)×16%+丙氨酰谷氨酰胺(g)×12.89%]
- 7. 葡萄糖供给量(g/kg) = 葡萄糖总量(g)/体重(kg)
- 8. 脂肪乳供给量(g/kg) = 脂肪乳总量(g)/体重(kg)
- 9. 氨基酸供给量(g/kg) = 氨基酸总量(g)/体重(kg)
- 10. 丙氨酰谷氨酰胺用量占比(%) = 丙氨酰谷氨酰胺用量(g)/氨基酸总量(g)
- 11. 渗透压(mOsm/L) = [葡萄糖(g)×5mOsm/g +脂肪(g)×1.3~1.5 mOsm/g +氨基酸(g)×10 mOsm/g +丙氨酰谷氨酰胺(g)×5 mOsm/g +电解质(钠、钾、钙、镁、磷制剂)(mEq)×1mOsm/mEq + 微量元素×19 mOsm/支]/总液量(L)
- 12. 最少输液时间(h) = 葡萄糖总量(g)×1000/体重(kg)/4~5(mg/kg/min)/60
- 13. 氨基酸浓度(%) = [氨基酸总量(g)/总液量(mL)]×100
- 14. 脂肪乳浓度(%) = [脂肪乳总量(g)/总液量(mL)]×100
- 15. 葡萄糖浓度(%) = [葡萄糖总量(g)/总液量(mL)]×100
- 16. 单价阳离子浓度(mmol/L) = [Na+含量(mmol) + K+含量(mmol)]/总液量(L)
- 17. 二价阳离子浓度(mmol/L) = $[Ca^{2+}$ 含量(mmol) + Mg^{2+} 含量(mmol)]/总液量(L)

附录 2. 住院患者营养风险筛查评分表

筛查工具: 营养风险筛查 2002 (Nutrition Risk Screening, NRS2002)
适用对象: 18~90岁、住院时间>1天、次日8时前未行手术,神志清者(□是□否)
病例号 姓名 性别 年龄 科室 床号
主要诊断
(一)疾病评分*
若患者有以下疾病请在□中打"✔",并参照标准进行评分。
评分1分,营养需要量轻度增加:□髋骨折□慢性疾病急性发作或有并发症
□COPD □血液透析 □肝硬化 □一般恶性肿瘤
评分2分,营养需要量中度增加:□腹部大手术□脑卒中□重度肝炎□血液恶性肿瘤
评分 3 分,营养需要量重度增加:□颅脑损伤□骨髓移植□APACHEII>10 分的 ICU 患者
疾病评分: □0 分 □1 分 □2 分 □3 分
(二) 营养评分
1、人体测量(要求:空腹、免鞋、单衣。测量数值保留到小数点后1位)
身高cm,体重 kg,BMIkg/m²,BMI<18.5 □3 分
严重胸水、腹水、水肿者,卧床得不到 BMI 者,无严重肝肾功能异常时,用白蛋白值替代。
白蛋白<30g/L □3 分
2、体重下降: 1~3 个月内体重是否下降? (□是 □否),体重下降kg,下降%。
体重下降 5%是在 □3 个月内(1分)□2 个月内(2分)□1 个月内(3分)
3、摄食减少: 1 周内进食是否减少? (□是 □否)
较前减少 □25%~50%(1 分)□51%~75%(2 分)□76%~100%(3 分)
营养评分: □0 分 □1 分 □2 分 □3 分
(三)年龄评分
≥70 岁 □1 分,<70 岁 □0 分
年龄评分:□0分□1分
营养风险筛查总评分:分(疾病评分+营养评分+年龄评分)
调查者签名 调查日期

*说明:疾病严重程度定义(1分即慢性疾病患者因出现并发症而住院治疗,患者虚弱但不需卧床,蛋白质需要量略有增加,但可以通过口服和补充来弥补;2分即患者需卧床,如腹部大手术,蛋白质需要量相应增加,但大多数人仍可以通过人工营养得到恢复;3分即患者在重症病房中靠机械通气支持,蛋白质需要量增加且不能被人工营养支持所弥补,但是通过人工营养可以使蛋白质分解和氮丢失明显减少。)

参考文献:

[1]Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2003, 22(4):415-21

[2]中华人民共和国卫生行业标准:临床营养风险筛查(WS/T427-2013)

[3]石汉平,李薇,齐玉梅等.营养筛查与评估.北京:人民卫生出版社.2014.

附录 3. 肠外营养临床药师工作表单 _{填表日期}.

病例号_		姓名	性别	_ 年龄	科室	床号	步 主	要诊断			
Ht	BW	BMI	IBW_	LBW_	REE	H-B)	应测	敫指数	_ 活动指数	NRS	分
入院日期	月 <u></u>	出院	日期	住院天	.数天	手术日期_		手术名称			
病史概要	Ē							营养方案	Ę		
主诉: _								□饮食			
既往史:											
进食情况	卍:(近1	1月)	(近	2月)	()	:3月)		□ PN			
体重改变	전: (近1	1月)	(近	2月)	(近	:3月)		_			
用药习惯	ᡛ: □自贝	沟药品、□□	中草药 、□6	呆健品; 依从	人性(职业):		□ 其他衤	卜充		
吸烟史:			饮酒史:		过敏史:						
病情分析	ŕ			治疗方案	<u>.</u>			药学宣教	 (与监护计划		
常规指标								补充			
日期			日期		日期			111 76			
Na			TB		ALB						
K			ALT		BUN						
Ca			AST		SCr						
Mg			ALP		TG						
P			GGT		TC						
Cl	.1		PTA		GLU			117 kl +tr +	• FF 11P		
营养计划			, ,	1.0				肠外营养			
			ıl,l	, 0				G:	_	,	01)
				<u> </u>	, 0				g; Gln:	g (<u>(</u> %)
			-0, 0	酸目标	g/	kg		Fat:	_		
			糖脂比						mmol		
								K:	<u>-</u>		
5. 其他:									mmol		
		mL/k	_	からな	∃ .l. <i>4</i>	ᇫᇔᆏᄱ	1	_	mmol		
	②渗透压						h	P:			
	③稳定性&相容性(脂肪乳种类、氨基酸比例、离子数量、其他): □ 无问题 □ 存在问题:							TEs:			
									#; Vit(脂):		
				反时间、配比、 元(1)					· /./		
口尤	口 十预	l:	([采纳 □部分别				□ 忠浟重:	mL;给	约途役:_	
					约帅签	名:					

日期	病情变化	营养变更	实验室检查	辅助检查	诊疗方案	用药变更	分析与干预
出院带药	j:						
宣教要点	₹:						
					大t ii		

诊治经过