

肠衰竭——概念、营养支持与肠粘膜屏障维护

黎介寿

(南京军区南京总医院解放军普通外科研究所, 江苏南京 210002)

关键词: 肠衰竭; 营养支持; 肠粘膜屏障维护

中图分类号: R574.5, R459.3

文献标识码: A

文章编号: 1007-810X(2004)02-0065-03*

0 引言

“器官衰竭”(organ failure)一词常见于文献, 20 世纪 70 年代以后更是为临床所热衷研究、讨论的问题。1980 年, Fry 对此有较多的研究, 并认为在严重应激时, 除实质器官有损害现象外, 神经、血液、代谢等系统也均有损害, 称为多系统器官衰竭(multiple system organ failure, MSOF)。当时, 对“器官衰竭”的理解是指器官功能损害到不可逆转的程度。因此, 在不同作者所认为的器官功能衰竭诊断标准中, 各项指标都选定在器官功能障碍的上限。以致被诊断为“多器官衰竭”病人的病死率极高, 当有 3~4 个器官达到“衰竭”的诊断标准时, 少有能存活者。经临床应用, 此类诊断标准有失临床“早期发现, 及时治疗”的要求。1991 年, 美国胸科医师协会与危重医学学会(ACCP/SCCM)共同讨论、研究后, 认为将“功能障碍”(dysfunction)一词替代“衰竭”为宜, 将监测诊断指标参数改为从异常值的下限开始, 以达到能及早诊断、治疗之效果。

“肠衰竭”一词在 20 世纪 50 年代即在文献中出现并沿用至今, 但是没有完整的含义, 也不似其他器官有较明确的监测参数, Irving M(1956)对肠衰竭的定义是“功能性肠道减少, 不能满足食物的消化吸收”。Fleming 与 Remington(1981)则认为, 是“肠道功能下降至难以维持消化、吸收营养的最低需要量”^[1]。Nightingale(2001)定为“由于肠吸收减少, 需要补充营养与水、电解质以维持健康与(或)生长”^[2], 这些作者均将肠功能局限于消化和吸收营养方面。在 Deitch 的诊断标准中, “肠功能障碍”定为腹胀, 不耐受食物 5 天以上; 而“肠衰

竭”则为应激性溃疡出血与急性胆囊炎。Marshall 的多器官功能障碍评分中则无肠功能障碍的标准, 他认为“肠的功能多而且复杂, 难以评分”^[3]。

实际上, “Failure”一词在国内外的词典中, 其含义主要是指失败、故障和衰退, 并不一定指功能不可逆转。20 世纪 80 年代以前, 认为肠道的主要功能是消化吸收。因此, 肠功能监测指标主要是消化、吸收的程度。80 年代以后, 在临床工作中已认识到肠粘膜屏障功能的重要性, 肠细菌易位(enteral bacterial translocation)在导致危重病人病理生理改变中有着显著的作用。肠粘膜屏障功能已被认为是肠道的另一个重要功能, 特别是许多危重病人后期并发的感染, 虽然可源于其他途径, 而肠粘膜屏障功能因缺氧、缺血等因素而受到损害, 出现肠细菌易位是主要的根源。肠细菌易位在动物实验中已得到明确的证实, 可观察到细菌直接通过肠粘膜细胞紧密连接部或穿过细胞进入淋巴系统或门静脉系统。在临床也间接证实有细菌易位的存在。MacFie(1998)对 448 例择期剖腹手术的病人, 从淋巴结、肠粘膜和周围血培养中, 发现有 15.4% 的阳性, 术后这些病人中有 41% 发生脓毒症(sepsis), 较培养阴性病人的 14% 发生率为高。Starzl 研究所(2001)在 50 例肠移植病人, 如果同时在肝活检与血、粪培养出同一种细菌时, 则认为是肠细菌易位, 共有 22 例 41 次, 其中 16 次同时出现急性排斥。重症急性胰腺炎的后期出现感染, 也与肠粘膜屏障功能障碍细菌易位有关。Wilmore(1996)称“在应激病人, 肠是中心器官之一”。

在健康人, 肠道内同样存在着大量的细菌与毒素, 何以对人体无明显的负反应, 是肠粘膜屏障之功, 它阻

* 收稿日期: 2004-02-02

作者简介: 黎介寿(1924), 男, 湖南浏阳人, 主任医师, 中国工程院院士, 从事普通外科专业。

止了细菌与毒素越出肠管进入机体内。肠粘膜屏障功能含粘膜屏障、免疫屏障与生物屏障(蠕动、消化液、酸碱度以及粘液等)。粘膜屏障是主要的机械屏障,它的损害易导致肠细菌易位。

根据人们当前的了解,肠功能除消化、吸收与肠粘膜屏障功能外,尚有分泌激素(生长抑素、缩胆囊素、血管肽肠……等)的功能。当肠功能有障碍时,易于表现的是消化、吸收与屏障功能,二者常同时出现,但有时仅有消化、吸收功能障碍而无屏障功能障碍,如短肠综合征,有解剖学的肠长度减少,肠粘膜消化吸收面积不足,但残留的肠粘膜屏障功能正常,无肠细菌、毒素易位的现象。但有肠屏障功能障碍时,常伴有消化吸收功能障碍。

自1968年,全静脉营养应用于临床后,消化吸收障碍所致的营养不足得到解决,虽尚未达到完美无缺的境界,但在很大程度上改善了肠道不能消化吸收营养的问题,特别是那些非永久性的肠消化吸收功能障碍的疾病。肠粘膜屏障功能发生障碍时,常可产生严重的全身性反应与感染,偶有粘膜糜烂大出血。特别是这些发生在机体已有应激的情况下,加重了机体的应激程度。

1 概 念

基于以上所叙,我们认为对肠粘膜屏障功能障碍应予以高度重视^[4]。它的出现率远超过肠消化、吸收面积的减少,其危害性在现阶段也较单纯的消化、吸收功能不足为重。维护肠粘膜屏障功能应该是治疗危重病人时的一项不可忽视的措施。从概念上来说,以“肠功能障碍”一词替代“肠衰竭”更适合临床的情况与需要,肠功能障碍应包含消化、吸收障碍与肠粘膜屏障障碍。因此,建议“肠功能障碍”的含义应是“肠实质与(或)功能的损害,导致消化、吸收营养与(或)粘膜屏障功能产生障碍”。

ACCP/SCCM提出“MODS”替代“Failure”一词的目的之一在于要求临床早期发现器官功能障碍加以预防与治疗,肠功能障碍也应循“及早处理”这一原则。总体来说,肠功能障碍应从下列几方面进行预防、治疗。①调整内稳态,循环与氧供;②最佳的营养支持;③维护肠粘膜屏障;④治疗原发疾病;⑤重建肠道的连续性;⑥小肠移植。

调整内稳态,循环与氧供是治疗危重病人的首要措施,原发疾病的治疗,重建肠道的连续性是因病而异。小肠移植将是一项合理的治疗措施,但现在尚未达到完善的程度。2001年第七届国际小肠移植会议的建议是“肠衰竭病人能耐受营养支持者,首选营养支

持,不能耐受营养支持,病情继续恶化者,选择肠移植或肝肠移植^[5]。”

2 营养支持

当肠功能发生障碍时,消化吸收功能有明显减退或完全丧失,导致机体的营养缺乏。无疑,营养支持对肠功能障碍是一项不可少的治疗措施。20世纪70年代以前,当肠消化吸收面积不足时,缺乏有效的营养补充方法,小肠短于50 cm者难以存活。70年代后,全静脉营养成功地应用于临床,改善了短肠综合征病人的预后。当时全静脉营养有“人工胃肠”(artificial gut)之称。现在,对肠道功能有较全面的了解,认为“人工胃肠”一词有过誉之处,不再被应用。但肠外营养对肠粘膜吸收消化面积减少的病人,的确仍是一个有效的措施,维持了那些病人的营养,延长了生命。正是由于它的有效,第七届国际小肠移植会议提出了对肠衰竭病人首选肠外营养的建议。为了便于短肠综合征等肠吸收不良病人长期应用肠外营养而提出了家庭营养支持的方法。遗憾的是长期肠外营养的病人可出现某些代谢并发症,如肝功能损害、骨质疏松等。

20世纪80年代,肠内营养的优点逐渐被认识,除供给营养外,它还具有促肠粘膜生长的特殊作用。1995年,Byrne等提出,用生长激素、谷氨酰胺、膳食纤维等促进肠粘膜代偿,改进短肠综合征病人“肠道吸收功能”的“康复治疗”(rehabilitation therapy)。我院解放军普通外科研究所在其基础上改用肠外加肠内营养的方法应用于37例短肠综合征病人^[9],其中21例有完整结肠,小肠平均长度为36.36 cm。另16例仅有部分结肠,小肠平均长度为74.47 cm。24例随访超过2年,平均5.22年,结果除2例原有肝硬化病人死于肝衰竭外,其余均恢复了口服营养,仅3例需要补充部分肠外营养。这一方法的应用,使具有完整结肠,残留小肠在30 cm以上,或具有部分结肠,残留小肠在70 cm以上的短肠综合征病人有可能摆脱长期肠外营养,也可避免因长期肠外营养而导致的并发症。经过这组病人的治疗,对肠康复治疗有以下的体会:①早期应用,其效果好。当急性失代偿期控制后,即可开始康复治疗;②结肠保留者效果较好;③生长激素的剂量要合理(0.06 mg或0.2 U/kg),不宜过大;④疗程可重复;⑤老年病人的效果差。Byrne等(2001)对肠康复治疗在文献报道中出现不同的结果,有以下的认识:①原发病为克罗恩(Crohn)病或放射性损伤,效果反应不一致;②无结肠,小肠<50 cm的病人,对治疗无反应;③有结肠但小肠过短(12~35 cm)的治疗可能有效。因此,在肠吸收功能不足时,初期可用肠外营养,以后逐渐过渡到肠内

营养,如仍不能代偿至恢复口服饮食时,可增用肠内营养制剂。在肠吸收面积过少的病例,主要依赖肠外营养方法维持机体的需要。

3 肠粘膜屏障功能的维护

损害肠粘膜屏障的最主要因素是肠粘膜的供血与供氧不足,导致肠粘膜细胞萎缩、凋亡,细胞间紧密部松弛,通透性(permeability)增加,为肠内细菌、内毒素提供了通道,同时免疫屏障也遭到破坏。因此,为维护肠粘膜屏障功能,首先是要调控整个机体的循环与供氧。当机体处于应激状态时,肠道的血供呈生理性的减少,供氧亦受限。待机体复苏后,肠道血循环的恢复常滞后于全身循环的恢复,肠粘膜血供不足的时间越长,越加重肠粘膜屏障功能的损害。因此,复苏后应注意促进肠粘膜功能的恢复。

肠粘膜细胞的生长需要与食糜直接接触,这是早期给予肠内营养的一个重要依据,“早期”标准是什么?从理论上讲,应是事件发生后即开始灌食。这在动物实验中可以实现,模型制成后即可开始肠内营养。在临床,有于手术后 6 h 即开始肠内灌注者。这些都是有准备性的处理。而病人的疾病、创伤都是在无准备的条件下发生,至接受医疗处理常有一定的时间差距。同时,机体处于应激状态时,常有呼吸、循环障碍,也有内稳态失常,有时肠功能已发生障碍,意欲给予肠内营养也难以成功。经过多年的临床实践,危重病人的肠内营养多在接受医疗处理 24~48 h 后,呼吸、循环紊乱已经得到纠正,内稳态已进入稳定状态时给予。

谷氨酰胺是一个组织特需氨基酸(tissue specific amino acid),为生长迅速的细胞所特需,肠粘膜细胞需要谷氨酰胺作为它的主要能量。因此,营养物质中应添加谷氨酰胺以促进肠粘膜细胞的生长。谷氨酰胺是一种非必需氨基酸,它的溶解度低,溶液不稳定,易于水解,故在常用的肠内、肠外营养制剂中不含有谷氨酰胺。实验证明,在腹腔感染大鼠模型,谷氨酰胺能促进肠粘膜细胞的增生,有效地维持肠粘膜的通透性,有利于维护肠粘膜屏障功能。至于谷氨酰胺从肠道灌注或是谷氨酰胺双肽从肠外途径给予的效果尚有不同认识。有人认为从肠道给予效果不佳,也有人认为在给予肠道营养时,无需从静脉给予谷氨酰胺。我们的动物实验结果说明,从肠道给予谷氨酰胺确有促进肠粘膜细胞增生的效果^[7]。故我们认为,当肠道不能应用时,从肠外给予营养。当肠道有功能时,从肠道给予营养应是合理的方案。

生长因子可促进细胞的生长,对肠粘膜细胞也不例外地有作用。生长激素与胰高糖素样肽 2(GLP2)

是当前用来促进肠粘膜生长的生长因子。生长激素较为常用,胰高糖素样肽尚在试用阶段。重组人生长激素有促进肠粘膜细胞生长的作用,在动物实验与临床应用中均已得到证实。前叙的短肠综合征康复治疗中,生长激素有着显著的作用,我们最近所作的临床研究,更有力地说明它能促进肠粘膜的生长。利用唇状肠外瘘有经肠镜获取小肠粘膜之便,在 7 例成年病人经初步治疗,内稳态稳定,可经肠喂食的条件下,先获取肠粘膜标本,示粘膜仍有萎缩的现象后,给予重组人生长激素(10 U/d),第 4、7 天再获取肠粘膜活检,组织学检查显示在第 4 天肠粘膜有明显的增长,但在第 7 天不再有进一步的生长。因此,在危重病人如无禁忌(如严重感染,难以控制的高血糖),并在严密的监测下(注意高血糖和水、钠潴留)短期应用生长激素,当有利维护肠粘膜屏障。

肠屏障除粘膜屏障外,还有免疫屏障及生物屏障,生物屏障包含胃肠道的生理性分泌(胃肠液,如粘液)与肠道内的原籍菌。肠粘液可包裹细菌、毒素,胃液的高酸度是一种有效的生理杀菌剂,肠道原籍菌除具有对人体的生理功能外,对致病菌也有制约作用。因此,在维护肠道粘膜屏障功能的同时,也必须注重维护其他屏障作用,不要人为地抑制、减少胃液的产生与量,不要滥用抗生素扰乱肠内细菌的生态平衡。危重病人后期发生真菌感染,不少是源于肠道细菌生态失衡、肠粘膜屏障障碍所致。

肠功能障碍是临床常见的一种器官障碍,营养支持的发展,帮助解决了营养不足的问题,也有利于肠粘膜屏障功能的维护。但是,对肠功能障碍的认识与维护还有待深入的研究,取得更有效的措施。同时,怎样评定肠功能,筛选有效监测指标,还需要有更多的临床研究。

参考文献

- [1] Fleming CR, Remington M. Intestinal failure. In: Hill GL(ed): Nutrition and the surgical patient[M]. New York: Churchill Livingstone, 1981. 219-235.
- [2] Nightingale J. Definition. In: Nightingale J(ed): Intestinal failure[M]. London: Greenwich Medical Limited, 2001. 1.
- [3] Marshall JC, Cook DJ, Chiston NN. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome[J]. Crit Care Med. 1995; 23: 1638-1652.
- [4] 黎介寿. 加强对肠屏障功能障碍的研究[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(8): 581-582.
- [5] Hayland DK, Dhaliwal R, Drover JW et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated critically ill adult patients[J]. JPEN. 2003; 27(5): 356-373.
- [6] Zhu W, Li N, Ren J et al. Rehabilitation therapy for short bowel syndrome[J]. Chin Med J. 2002; 115(5): 776-778.
- [7] Zhou X, Li YX, Li N et al. Glutamine enhanced the gut trophic effect of growth hormone in rat after massive small bowel resection[J]. J Surg Res. 2001; 99(1): 47-52.