

## · 论 著 ·

## 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积 影响因素研究

杨慧 王卫 刘晓红

**【摘要】** 目的 探讨早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的影响因素。方法 对 2008 年 10 月至 2011 年 5 月在我院新生儿重症监护病房进行胃肠外营养持续 14 天以上的早产儿资料进行回顾性分析,按照是否发生胆汁淤积分为病例组和对照组,比较两组胃肠外营养时间、禁食时间、体重增长及三大营养素提供热卡等的差别。结果 研究期间共有 102 例早产儿应用胃肠外营养 14 天以上,病例组 21 例,对照组 81 例,胃肠外营养相关性胆汁淤积发生率 20.6%。病例组禁食时间(天)长于对照组 [(9.9 ± 4.9) 比 (5.7 ± 3.3)],氨基酸及脂肪乳提供热卡比率(%)高于对照组 [(7.8 ± 3.5) 比 (4.2 ± 2.0)],(17.8 ± 8.2) 比 (10.5 ± 5.4)],每天总热卡 [kcal/(kg·d)] 低于对照组 [(109.1 ± 35.3) 比 (128.8 ± 27.6)],发生喂养困难的比例高于对照组 (60.0% 比 33.3%),差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素分析结果显示,禁食时间长、氨基酸和脂肪乳提供热卡比率高是发生胆汁淤积的危险因素 ( $OR$  值分别为 4.758、6.128、3.756),经口喂养提供热卡比率高是保护性因素 ( $OR$  值 0.012), $P$  均  $< 0.05$ 。结论 胃肠外营养相关性胆汁淤积的发生与氨基酸及脂肪乳提供热卡比率高、禁食时间长有关,经口喂养提供热卡高为保护因素。

**【关键词】** 胆汁淤积; 胃肠外营养; 婴儿,早产

**Risk factors of parenteral nutrition associated cholestasis in preterm infant** YANG Hui, WANG Wei, LIU Xiao-hong. Shenzhen Children's Hospital Shenzhen 518000, China

Corresponding author: WANG Wei, Email: haowang1437@163.com

**【Abstract】 Objective** To determine risk factors of parenteral nutrition associated cholestasis (PNAC) in preterm infants. **Methods** This retrospective analysis was conducted on hospitalization data of 102 preterm infants receiving parenteral nutrition (PN) for more than 14 days in NICU. The patients were assigned into the PNAC (21 cases) and the control non-PNAC (81 cases) groups. The duration of time for which patients were restricted from oral feeding (NPO) and received parental nutrition; the patients' caloric intake from glucose, protein and intralipid; and the patients' weight gain were compared and subjected to statistical analyses. **Results** The incidence of PNAC occurrence was 20.6%. Comparing to the non-PNAC group, patients in the PNAC group have delayed start of enteric feeding [(9.9 ± 4.9) days vs. (5.7 ± 3.3) days,  $P < 0.05$ ], higher percentage caloric intake from amino acid [(7.8 ± 3.5)% vs. (4.2 ± 2.0)%], and intralipids [(17.8 ± 8.2)% vs. (10.5 ± 5.4)%], but lower daily total caloric intake [(109.1 ± 35.3) kcal·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> vs. (128.8 ± 27.6) kcal·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,  $P < 0.05$ ]. The PNAC group also has higher incidence of feeding difficulties (60.0% vs. 33.3%,  $P < 0.05$ ). Multivariate analysis revealed that prolonged fasting period, higher percentage caloric intake from amino acids and fat emulsion are risk factors for cholestasis ( $OR = 4.758$ ,

DOI: 10.3969/j.issn.1673-6710.2013.01.010

作者单位: 518000 深圳市儿童医院新生儿重症监护病房

通讯作者: 王卫, 电子信箱: haowang1437@163.com

6. 128 , 3. 756) . **Conclusions** Risk factors for PNAC are prolonged fasting time , as well as increased percentage of caloric intake from amino acids and intralipid.

**【Key words】** Cholestasis; Parenteral nutrition; Infant , premature

随着新生儿医学的发展 , 早产儿的存活率不断提高。胃肠外营养 (parenteral nutrition , PN) 的应用已经成为挽救早产儿生命、提高早产儿生存质量的一项重要举措。由于早产儿胃肠道功能尚未完全发育成熟 , 且大部分早产儿出生时或出生后常合并一些并发症 , 例如窒息、感染、出血等 , 胃肠内营养受到限制 , 故 PN 成为早产儿获得热卡及营养物质的最常见方式。与此同时 , 应用 PN 继发的一些不良反应也受到广泛关注。其中 , 胃肠外营养相关性胆汁淤积 (parenteral nutrition-associated cholestasis , PNAC) 是其中最常见的不良反应之一<sup>[1]</sup>。本研究分析了早产儿 PNAC 的影响因素 , 旨在使早产儿营养支持更为科学合理。

## 对象和方法

### 一、研究对象

选择 2008 年 10 月至 2011 年 5 月我院新生儿重症监护病房收治、胎龄 34 周以下、住院期间使用 PN 超过 14 天的早产儿 , 排除本身肠道畸形的外科疾病患儿。按照是否出现胆汁淤积分为病例组及对照组。PNAC 诊断标准: 应用 PN 14 天以上 , 直接胆红素  $> 1.5 \text{ mg/dl}$  或者直接胆红素占总胆红素 50% 以上 , 并且排除其他原因引起的胆汁淤积性疾病<sup>[2]</sup>。

### 二、方法

1. PN 方案: 采取全合一配方 , 包含 20% 中长链脂肪乳、6. 74% 小儿复方氨基酸、葡萄糖、电解质、水溶性维生素和脂溶性维生素。氨基酸及脂肪乳初始剂量为  $0.5 \sim 1.0 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  , 每天增加  $0.5 \sim 1.0 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  , 最大剂量不超过  $3 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。葡萄糖初始剂量为  $3 \sim 4 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  , 根据患儿血糖耐受情况逐渐增至  $16 \sim 18 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。营养液由微量输液泵持续 20 ~ 24 h 匀速输入。

2. 监测指标: 所有进行 PN 的早产儿每周监测肝肾功能、电解质、血脂、血常规 , 每 2 天早 8 点空腹测体重 , 每天记录出入量 , 如出现不能耐受情况予以调整 PN 方案。所有研究对象均根据喂养耐受情况尽早开始肠道内喂养。喂养困难指连续 3 天内胃内滞留超过喂养量的 50% , 或喂养过程中出现腹胀、呕吐需要禁食者。

### 三、统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料用均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示 , 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料采用卡方检验; 相关因素用 Logistic 回归分析。  $P < 0.05$  差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般情况: 研究期间共有 102 例早产儿应用 PN 14 天以上 , 发生 PNAC (病例组) 21 例 , 其中男 14 例 , 女 7 例; 胎龄 ( $29.0 \pm 1.2$ ) 周; 出生体重 ( $1260 \pm 180$ ) g。对照组 81 例 , 其中男 57 例 , 女 24 例; 胎龄 ( $30.4 \pm 2.0$ ) 周; 出生体重 ( $1390 \pm 300$ ) g。两组患儿性别、胎龄、出生体重等差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

2. 两组早产儿临床情况: 与对照组比较 , 病例组禁食时间长 , 氨基酸热卡比率和脂肪乳提供热卡比率高 , 每天总热卡低 , 喂养困难发生率低 , 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) , 见表 1。

3. Logistic 多因素回归分析: 禁食时间长、氨基酸及脂肪乳提供热卡比率高为发生 PNAC 的危险因素 , 经口摄入热卡高为保护因素。见表 2。

## 讨 论

长期接受 PN 的患儿可能发生肝硬化、肝功能衰竭、败血症、凝血障碍等并发症<sup>[3-4]</sup> , 早产儿主要表现为 PNAC。近年来研究显示 , PNAC 与早产儿肝酶系统未发育成熟、缺乏肠道喂养、反复感染、胃肠外营养液中存在毒性物质或缺乏必需营养物质等多因素有关<sup>[5-8]</sup>。本研究结果显示 , PNAC 与氨基酸、脂肪乳提供热卡比率、经口提供热卡及禁食时间等因素相关。

### 一、禁食时间

缺乏食物刺激可导致肠道功能减退、各种胃肠激素分泌减少、胆囊收缩能力下降、胆囊排空障碍 , 胆汁酸肠肝循环减慢及合成、转运、分泌受抑制<sup>[9]</sup>。另外 , 禁食还导致肠动力减退 , PN 可显著减少肠黏膜 SIgA 数量 , 促进小肠细菌过度生长及易位。最终 , 肠内细菌负荷增加造成鹅脱氧胆酸转化为疏水性和肝毒性较高的石胆酸<sup>[10]</sup> , 从而造成胆汁淤积。

表 1 两组早产儿临床情况比较(  $\bar{x} \pm s$  )

项目	病例组( $n = 21$ )	对照组( $n = 81$ )	$t/\chi^2$	$P$
开始 PN 时间( d )	3.3 ± 2.0	3.5 ± 1.4	0.29	0.777
禁食时间( d )	9.9 ± 4.9	5.7 ± 3.3	1.90	0.014
葡萄糖累积用量( g )	374 ± 152	292 ± 137	0.56	0.582
氨基酸累积用量( g )	104 ± 52	73 ± 32	1.82	0.076
脂肪乳累积用量( g )	109 ± 62	80 ± 37	1.43	0.159
奶累积量( ml )	4580 ± 3242	7481 ± 4056	1.52	0.136
总热卡( kcal )	6098 ± 2724	7420 ± 2866	1.01	0.318
糖热卡比( % )	28.5 ± 15.0	17.0 ± 8.6	1.92	0.062
氨基酸热卡比( % )	7.8 ± 3.5	4.2 ± 2.0	3.41	0.001
脂肪乳热卡比( % )	17.8 ± 8.2	10.5 ± 5.4	2.72	0.010
奶热卡比( % )	46.0 ± 25.5	68.3 ± 15.3	2.81	0.170
PN 持续时间( d )	45.4 ± 12.4	35.6 ± 11.3	1.83	0.075
住院时间( d )	54.3 ± 16.9	50.3 ± 17.1	0.48	0.635
每天总热卡 [kcal/( kg·d )]	109.1 ± 35.3	128.8 ± 27.6	2.37	0.023
静脉每天热卡 [kcal/( kg·d )]	61.7 ± 13.8	61.6 ± 19.0	0.58	0.566
喂养困难 <sup>a</sup>	13( 61.9 )	27( 33.3 )	12.30	0.000

注: <sup>a</sup> 数值为例数和百分比

表 2 胆汁淤积相关因素的 logistic 回归分析

因素	偏回归系数	Wald	$P$	OR	95% CI
禁食时间	-4.982	3.488	0.045	4.758	1.475 ~ 15.350
氨基酸提供热卡比率	16.797	9.873	0.002	6.128	2.168 ~ 17.321
脂肪乳提供热卡比率	1.135	7.044	0.010	3.756	3.516 ~ 80.528
奶提供热卡比率	1.702	5.180	0.023	0.012	0.008 ~ 0.544

## 二、热卡供给量

本研究提示经口摄入热量高发生胆汁淤积的可能性小,但既往研究认为摄入高热量是胆汁淤积的危险因素之一,这与既往研究中的摄入热量仅指 PN 摄入量,而本研究包括 PN 和经口摄入量有关。PN 热卡摄入过高,超过肝细胞的代谢能力,可使肝细胞内的水分、糖原和脂肪均增加,引起肝细胞肿胀、毛细胆管阻塞而引起胆汁淤积。本研究中两组患儿 PN 摄入热量基本相同,但经口摄入热量不同,提示提高经口喂养热卡是胆汁淤积的保护因素,饥饿导致胆汁淤积的可能性大,与上述禁食原理相同。

## 三、PN 配方中的三大营养素

PN 中三大营养素的组成与 PNAC 的发生密切相关,本研究结果显示,氨基酸及脂肪乳提供的热卡比例均是 PNAC 的危险因素。为避免出现负氮平衡,早产儿每日应至少摄入 1.5 g/kg 氨基酸,最高可达 4 g/kg,《中国新生儿营养支持临床应用指南》推荐早产儿氨基酸可增至 3.5 g/( kg·d )。本研究中两组患儿的氨基酸摄入量均在此推荐范围内,但高剂量的氨基酸补充亦可促进新生儿胆汁淤积的发生。本研究所使用的氨基酸均为 18 氨基酸,缺乏促

进胆汁流动和对抗石胆酸毒性作用的牛磺酸,由于早产儿体内某些氨基酸代谢的酶活性不足,肾脏排泄氮的功能不成熟,经静脉直接摄入的一部分氨基酸未能在肠道和肝脏被充分吸收、代谢和转化,剂量过高时会造成部分氨基酸在体循环中堆积,引起高蛋氨酸血症及体循环中卡尼丁、胆碱和牛磺酸水平低下,最终导致或促进 PNAC 的发生<sup>[11]</sup>。PN 中适量的脂肪乳剂可减少肝脏甘油三酯摄入,促进脂肪酸氧化,增加周围组织甘油三酯分解,过多的脂肪摄入可引起肝脏脂肪变性,损害肝功能<sup>[12]</sup>。长链脂肪酸代谢需依赖肉毒碱转运,长期应用对机体产生一定的免疫抑制作用,而且长期接受不含肉碱的全 PN 将影响肉碱浓度,导致血脂异常及肝功能变化。中链脂肪酸容易被脂肪酶水解,不易在肝脏中蓄积,因此中链脂肪酸/长链脂肪酸混合的脂肪乳剂更适用于新生儿及早产儿。PN 中的葡萄糖一般不会引起胆汁淤积,但如果葡萄糖过量,过量的葡萄糖可在肝脏内转化为甘油三酯,降低胆汁流动速度,增加肝脏脂肪堆积和胰岛素抵抗,从而引起 PNAC。

## 四、其他

早产、感染、喂养不耐受等与 PNAC 的发生也有

关<sup>[13-14]</sup> ,但本研究中 PNAC 病例不多 ,未能将早产儿按胎龄及有无感染进行分层统计分析 ,所以未能提供相关资料。

总之 ,PNAC 的原因是多因素的 ,临床工作中应积极控制早产儿感染、早日开奶 ,PN 时间不宜过长 ,营养液配比应适宜 ,使用含有牛磺酸的 19 氨基酸 ,可能会减少 PNAC 的发生<sup>[15]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] 邵肖梅 ,叶鸿瑁 ,丘小汕. 实用新生儿学. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社 2011. 764-765.
- [ 2 ] Steinbach M ,Clark RH ,Kelleher AS , et al. Demographic and nutritional factors associated with prolonged cholestatic jaundice in the premature infant. *J Perinatol* ,2008 ,28: 129-135.
- [ 3 ] Puder M. Infant parenteral nutrition-associated cholestasis: a severe iatrogenic disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* ,2010 ,34: 94-95.
- [ 4 ] Willis TC ,Carter BA ,Rogers SP ,et al. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010 ,34: 32-37.
- [ 5 ] Chen CY ,Chen HL. The risk factors of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2009 ,50: 181-183.
- [ 6 ] Hsieh MH ,Pai W ,Tseng HI ,et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. *Pediatr Neonatol* ,2009 ,50: 202-207.
- [ 7 ] 胡艳萍 ,薛辛东. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积研究进展. *中国新生儿科杂志* 2011 ,26: 127-129.
- [ 8 ] 许波 ,李炳臣. 新生儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的研究进展. *中国优生与遗传杂志* 2011 ,19: 134-135.
- [ 9 ] Yang Q ,Welch CD ,Ayers K , et al. Early enteral fat supplementation with microlipid<sup>®</sup> and fish oil in the treatment of two premature infants with short bowel. *Neonatology* ,2010 ,98: 348-353.
- [ 10 ] Costa S ,Maggio L ,Sindico P , et al. Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr* 2010 ,156: 575-579.
- [ 11 ] Shin JI ,Namgung R ,Park MS ,et al. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? *Eur J Pediatr* ,2008 ,167: 197-202.
- [ 12 ] Robinson DT ,Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr* ,2008 ,152: 59-62.
- [ 13 ] Fallon EM ,Le HD ,Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant* ,2010 ,15: 334-340.
- [ 14 ] 阳勇 ,曹祥 ,钱新华 ,等. 早期胃肠内微量喂养对早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的防治作用. *实用儿科临床杂志* ,2010 ,25: 1473-1476.
- [ 15 ] 贝斐 ,孙建华 ,叶秀霞 ,等. 早期应用氨基酸对极低出生体重儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的影响. *中国新生儿科杂志* ,2011 ,26: 83-86.

( 收稿日期: 2012-04-28)

## · 信 息 ·

### 欢迎订阅 2013 年《中国新生儿科杂志》

《中国新生儿科杂志》是中华人民共和国教育部主管、北京大学主办、北京大学第一医院承办的国家级医学专业期刊 ,是我国唯一的新生儿专业医学期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊 ,被清华同方网( CNKI )和万方数据库收录 ,2006 年被美国化学文摘收录 ,2008 年被中国科学技术信息研究所和万方数据有限公司的中国核心期刊( 遴选) 数据库收录。随着本刊学术影响力不断扩大 ,2012 年版中国科技期刊引证报告( 核心版) 报道 ,本刊 2011 年期刊被引指标中影响因子为 0.926 ,居妇儿类期刊第 3 位。

本刊办刊宗旨是为广大围产新生儿医学工作者提供学术交流的园地 ,提高广大儿科医师、特别是新生儿专业医师的学术水平。本刊栏目包括: 述评、专家论坛、标准指南、论著、基础研究、循证医学、基层园地、病例报告、临床病例

( 理) 讨论、综述、讲座、学术动态、学术交流、专家答疑、读者·作者·编者、书讯、信息等。

本刊为大 16 开 ,72 页 ,双月刊 ,单月 15 日出刊。2013 年为第 28 卷 ,每期定价 10 元 ,全年 60 元。国际标准连续出版号: ISSN 1673 - 6710 ,国内统一刊号: CN 11 - 5424 /R ,邮发代号: 82 - 30。请读者在当地邮局办理订阅 ,亦可与本刊编辑部直接联系。

编辑部地址: 北京市西城区西安门大街 1 号 北京大学第一医院妇儿医院 中国新生儿科杂志编辑部

邮政编码: 100034

电 话: 010 - 66181701 83573384

电子信箱: xinshenger1122@126.com

投稿网址: www. zgsexkzz. cn