

# 1 例极低出生体质量儿伴坏死性小肠结肠炎营养支持治疗的药学监护

余靓平<sup>1a</sup>, 杨勇<sup>2</sup>, 欧阳华<sup>1a</sup>, 陈凌<sup>1b</sup>, 张长泽<sup>1a\*</sup> (1.厦门大学附属中山医院, a.药学部, b.儿科, 福建 厦门 361004; 2 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部, 成都 610072)

**摘要:** 目的 通过对 1 例极低出生体质量儿并发坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)患儿营养支持方案的优化干预和药学监护, 探讨临床药师在营养支持治疗中发挥的作用。方法 对患儿初始肠外营养支持方案进行优化, 在患儿并发 NEC 及出现肠外营养相关的高甘油三酯血症时, 及时对营养支持方案的调整进行干预。结果 出生后 24 h 内给予氨基酸是安全的。当患儿出现 NEC 时予以禁食, 全肠外营养支持; 当出现高甘油三酯血症时应减少脂肪乳用量。结论 患儿营养支持方案的制定与调整做到了个体化, 使营养支持治疗达到较好的效果。

**关键词:** 极低出生体质量儿; 新生儿坏死性小肠结肠炎; 营养支持; 药学监护

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)03-0354-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.03.019

引用本文: 余靓平, 杨勇, 欧阳华, 等. 1 例极低出生体质量儿伴坏死性小肠结肠炎营养支持治疗的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(3): 354-357.

## Pharmaceutical Care of Clinical Nutrition Treatment for a Very Low Birth Weight Infant with Necrotizing Enterocolitis

YU Liangping<sup>1a</sup>, YANG Yong<sup>2</sup>, OUYANG Hua<sup>1a</sup>, CHEN Ling<sup>1b</sup>, ZHANG Changze<sup>1a\*</sup> (1.Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, a.Department of Pharmacy, b.Department of Pediatrics, Xiamen 361004, China; 2.Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the role of clinical pharmacists in nutrition support treatment by optimizing intervention and providing pharmaceutical care for the nutritional supportive program for a very low birth weight infant with necrotizing enterocolitis(NEC). **METHODS** The initial parenteral nutrition support program for the very low birth weight infant was optimized, and the nutritional support program was timely adjusted when the infant was complicated with NEC and hypertriglyceridemia associated with parenteral nutrition. **RESULTS** It was safe to give amino acids in 24 h after birth. When the infant was diagnosed with NEC, she or he should be fasted and supported with parenteral nutrition totally instead. When symptom of high triglycerides developed, the amount of fat emulsion should be reduced. **CONCLUSION** The formulation and adjustment of infant's nutritional support program shall be individualized to achieve a more satisfactory therapeutic effect.

**KEYWORDS:** very low birth weight infant; neonatal necrotizing enterocolitis; nutritional support; pharmaceutical care

极低出生体质量儿(very low birth weight, VLBW)是指出生体质量<1 500 g 的新生儿, VLBW 大多为早产儿。早产儿出生后蛋白质消化功能不全, 胰脂酶活性低下及胆汁分泌不足导致脂肪吸收率也较足月儿差<sup>[1]</sup>。临床上, 早产儿的喂养不耐受情况常有发生。且由于早产儿较足月儿需要更多的营养摄入使其达到或接近宫内生长发育的速度, 预防宫外生长发育迟缓(extrauterine growth restriction, EUGR)的发生, 完成早期追赶生长。同时, VLBW 是坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)的高危人群<sup>[2]</sup>。NEC 是新生儿期特有的一种累及回肠和(或)结肠的肠道炎症坏死性疾病<sup>[3]</sup>。患儿患有 NEC 时, 一方面机体分解

代谢增加; 另一方面肠腔极度充气, 肠黏膜呈斑片状或大片状坏死, 导致急性胃肠功能障碍, 均可致患儿营养受限。临床上一旦发生 NEC, 除禁食、抗感染、胃肠减压等措施, 合理的营养支持疗法对提高 VLBW 存活率的具有极其重要的意义。

不同胎龄、体质量, 以及出生后不同日龄、疾病状态的早产儿对营养的需求不同, 需要对 VLBW 采用个体化的营养支持疗法。此外, 药师全程为患儿提供药学监护, 及时发现药物治疗中存在的问题, 评估营养药物引起的不良反应, 协助医师更改治疗方案, 有利于提高营养支持的有效性和安全性, 尤其是对于早产儿这类无法主诉的特殊人群。本研究针对 1 例 VLBW 进行药学监

作者简介: 余靓平, 女, 主管药师 Tel: (0592)2293022 E-mail: yuliangping4120@126.com \*通信作者: 张长泽, 男, 副主任药师 Tel: (0592)2292171 E-mail: Zhangchze@163.com

护,结合患儿出现 NEC 及高甘油三酯血症时进行营养支持方案的调整,与医疗团队一起制订个体化营养的支持,在病程中主动进行药学干预。

## 1 病例介绍

患儿,女,体质量 1.1 kg,因“28 周早产半小时”入院。患儿系 G1P1,胎龄 28 周,因其母“晚期先兆流产,妊娠期糖尿病”于 2017 年 9 月 4 日 05:10 在厦门大学附属中山医院产科臀位助产下分娩。患儿 1,5,10 min 的 Apgar 评分分别为 3,6,8 分<sup>[4]</sup>,出生后反应差,伴气促、吸凹、口吐泡沫。体格检查:早产儿不成熟外观,气管插管球囊加压给氧入院,面色苍白,唇发绀,双肺呼吸音粗,双肺闻及粗湿啰音。新生儿吸吮、觅食、拥抱、握持反射引出不全。患儿生后未开奶,二便未解。血生化示白蛋白 22.0 g·L<sup>-1</sup>↓;血气分析提示代谢性酸中毒;胸片结果符合新生儿呼吸窘迫综合征。入科后予以保暖、禁食补液、气管插管呼吸机辅助呼吸、气管内滴入猪肺磷脂注射液改善肺泡功能、头孢噻肟预防感染,以及纠酸、扩容。入院诊断:①28 周早产儿;②新生儿重度窒息;③新生儿呼吸窘迫综合征;④VLBW;⑤糖尿病母儿。

## 2 营养支持治疗经过

2017 年 9 月 4 日,患儿腹部膨隆,可见腹部静脉曲张,胎粪未解,暂予禁食,静脉补充葡萄糖。9 月 5 日(出生后 10 h)患儿生命征平稳,但胎粪未解,腹部膨隆明显,医嘱予小剂量“全合一”营养液(葡萄糖 5.8 mg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>、氨基酸 1 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、脂肪乳 0.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)进行肠外营养支持,并逐渐增加剂量。9 月 10 日,肠外营养液中 3 大营养物质剂量增加至葡萄糖 7 mg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>、氨基酸 3.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、脂肪乳 2 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。

9 月 11 日,患儿腹胀较前明显好转,医嘱予母乳管饲喂养。

9 月 13 日,患儿胃内潴留 4~7 mL 不消化奶瓣,腹胀,肠鸣音极弱,大便潜血阳性,腹部 X 片示肠管充气明显,考虑 NEC IIA 期,予禁食、间断减压、全肠外营养。9 月 26 日,腹胀明显好转,肠鸣音尚可,予母乳管饲喂养。但患儿喂养耐受性差,暂不加量。10 月 7 日患儿管饲喂养无潴留、呕吐,腹部膨隆无加重,逐渐增加喂养量,之后患儿耐受可,继续加量,同时相应减少肠外营养液的用量。10 月 9 日生化提示甘油三酯

(triglyceride, TG)明显升高(3.34 mol·L<sup>-1</sup>),脂肪乳用量由 3 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>减至 1 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。10 月 12 日患儿 TG 为 2.79 mol·L<sup>-1</sup>,继续减少脂肪乳用量为 0.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。10 月 16 日患儿 TG 降至 1.96 mol·L<sup>-1</sup>。10 月 17 日患儿奶量达 132 mL,使用母乳强化剂,并从 1/4 量开始强化;之后患儿加奶顺利。10 月 20 日患儿 TG 水平正常,完成母乳全量强化,并实现全肠内营养喂养,停用肠外营养。

11 月 6 日,患儿生命征平稳,体质量达标,吸吞协调,可完全经口喂养,予以出院。患儿共住院 63 d。该患儿的营养支持过程复杂,大致可分为 5 个阶段:全肠外营养;肠外联合肠内;出现 NEC 后全肠外营养;肠外联合肠内;全肠内喂养。该患儿使用的主要肠外营养制剂为 50%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、小儿氨基酸注射液(18AA-II)和 20%中长链脂肪乳注射液;肠内营养液均为母乳。患儿体质量增长速度为 14.7 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。3 大营养物质的营养支持方案见表 1;患儿体质量变化曲线见图 1;患儿白蛋白变化曲线见图 2。

表 1 肠外肠内营养支持方案

Tab. 1 Parenteral and enteral nutrition support treatment

时间	能量/ kcal·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	蛋白质/ g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	碳水化合物/ g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	脂肪/ g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>
9 月 4 日				
肠外营养	32	0	8.1	0
肠内营养	0	0	0	0
9 月 5 日—				
9 月 10 日				
肠外营养	42→74	1.0→3.5	8.4→10.1	0.5→2
肠内营养	0	0	0	0
9 月 11 日—				
9 月 12 日				
肠外营养	71→77	3.5	9.8→11.2	2
肠内营养	4	0.1	0.4	0.2
9 月 13 日—				
9 月 25 日				
肠外营养	81→85	3.5	12.2→13.3	2
肠内营养	0	0	0	0
9 月 26 日—				
10 月 16 日				
肠外营养	70→91→97 →35	3.5	9.5→12.4→ 18.5→4.2	2→3→1→0.5
肠内营养	4→61	0.1→1.1	0.4→6.3	0.2→3.4
10 月 17 日—				
10 月 19 日				
肠外营养	33→30	2	5.2→4.3	0.5
肠内营养	67→76	3.5→4.1	6.2→7.1	3.1→3.5
10 月 20 日—				
11 月 6 日				
肠外营养	0	0	0	0
肠内营养	112→125	3.5→3.9	11.6→13.2	5.7→6.8

注:“→”表示剂量的调整。

Note:“→” means dose adjustment.

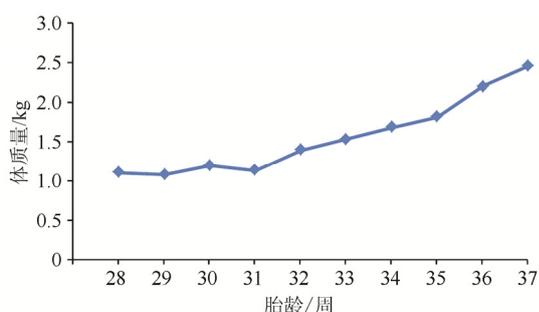


图1 体质量变化曲线图

Fig. 1 Line graph on the change of weight

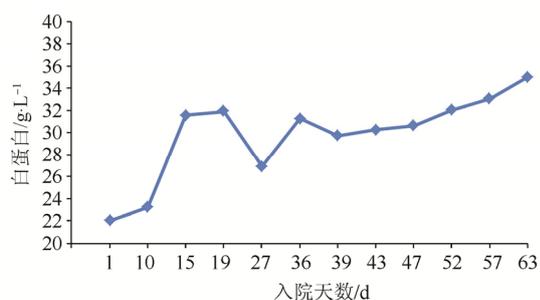


图2 白蛋白变化曲线图

Fig. 2 Line graph on the change of albumin

### 3 用药分析与讨论

#### 3.1 初始肠外营养中氨基酸的用量

本病例中患儿胎龄 28 周, 体质量 1.1 kg, 属于极早早产儿和 VLBW, 其生后早期由于消化系统未发育成熟, 不能或不完全能耐受肠道喂养, 主要以肠外途径进行营养支持。但目前关于 VLBW 肠外营养(主要是氨基酸)的时机以及氨基酸的剂量存在较多争议。

日龄越小的婴儿对营养的需求越迫切, 特别是早产儿刚出生时依赖静脉营养的情况下, 皮下脂肪储备少, 此时蛋白质储存的降低每天可达 1.5%<sup>[5]</sup>。目前国内外研究均认为氨基酸使用越早越好, 保证在出生后最初 5 d 至少  $3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  氨基酸摄入量<sup>[5]</sup>, 可以减少 EUGR 的发生并促进大脑发育和身高增长。《中国新生儿营养支持临床应用指南》<sup>[6]</sup>推荐, 出生后 24 h 内即可应用氨基酸(肾功能不全除外)(B 级)。多数学者认为 VLBW 出生后 2 h 内可开始应用氨基酸<sup>[7]</sup>。Griffin<sup>[8]</sup>建议出生后尽快(即数小时内)开始使用氨基酸, 初始用量为  $3\sim 4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

综合目前的指南和研究报道, 笔者建议在患儿入院 24 h 内应开始肠外营养支持。为尽量避免蛋白质分解、缺失, 氨基酸可从  $1.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  开始, 尽快增至  $3.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。临床医师部分采纳建议,

由于担心氨基酸初始用量过大会导致患儿出现代谢并发症如重度酸中毒、高血氨和昏迷的风险增高, 因此氨基酸用量较为谨慎(起始剂量为  $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )。

#### 3.2 出现 NEC 后营养支持方案的调整

该患儿具备多种导致 NEC 发病的危险因素, 如早产、重度窒息、呼吸窘迫综合征、VLBW 及妊娠期糖尿病等母孕史。现已证实, NEC 的发生与早期的喂养无关, 相反, 早期喂养可促进肠道成熟, 减少 NEC 的发生。美国肠外肠内营养学会<sup>[9]</sup>推荐, 对于出生体质量  $\geq 1000 \text{ g}$  的 NEC 高危儿, 生后 2 d 内应开始微量喂养。本病例中, 患儿在微量喂养 3 d 后出现 NEC, 可能是长时间禁食导致肠黏膜屏障功能不良, 开始肠内喂养后, 由于肠腔存在食物残渣, 细菌繁殖并产生大量炎症介质<sup>[10]</sup>。

目前关于 NEC 的禁食时间无统一标准, 一般禁食时间为 10~14 d<sup>[10]</sup>。Brotschi 等<sup>[11]</sup>的研究结果提示, 短期禁食(<5 d)可能可以减少疾病急性期的发病率, 特别是导管相关性血流感染的发生。Bohnhorst 等<sup>[12]</sup>认为早期喂养组(3~14 d)比对照组(8~22 d)达到全肠内喂养的时间更短, 因中心静脉置管所致的导管相关性血流感染更少, 住院天数更短。但鉴于有限的文献报道, 因此还需要谨慎看待开奶时间。9 月 26 日患儿腹胀明显好转, 肠鸣音良好, 提示胃肠功能恢复尚可, 可尝试肠道喂养, 并及时评估肠道功能。

#### 3.3 出现高甘油三酯血症后营养支持方案的调整

该患儿长期肠外营养导致发生代谢性并发症, 最有效的措施为停用肠外营养。但患儿肠内喂养不耐受, 加奶缓慢, 故营养支持方案调整为减少脂肪乳用量, 但又要保证必需脂肪酸的摄入; 增加葡萄糖的供能, 又要防止高血糖的发生。

10 月 9 日, 患儿 TG 升高为  $3.34 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 此时脂肪乳用量为  $3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 符合指南推荐<sup>[6]</sup>; 脂肪乳输注时间为 24 h, 速度为  $0.13 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ , 可排除脂肪乳用法用量不当而导致 TG 升高<sup>[13]</sup>。考虑高甘油三酯血症的原因为患儿对脂肪乳的耐受差, 即使给予推荐量的脂肪乳也可能超过机体清除的能力。另外, 长链脂肪酸的代谢需要肉毒碱的转运, 而患儿肝脏发育不成熟, 合成肉毒碱能力有限, 故代谢长链脂肪酸能力减弱。

严重高甘油三酯血症有诱发急性胰腺炎的危险, 偶尔也可导致脂肪超载综合征, 因此要控制

TG 的水平。目前国内外推荐的 TG 的最高浓度不同<sup>[13]</sup>。《中国新生儿营养支持临床应用指南》<sup>[6]</sup>建议 TG>2.26 mmol·L<sup>-1</sup> 减量, >3.4 mmol·L<sup>-1</sup> 时暂停使用, 直至廓清(E 级)。结合患者的 TG (3.34 mmol·L<sup>-1</sup>) 水平, 又尽可能地保证必需脂肪酸 (0.25 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 的摄入, 故建议脂肪乳减为 1 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。应用含 ω-3 不饱和脂肪酸的脂肪乳剂有助于新生儿血脂在合适的范围内<sup>[14]</sup>, 且其对胃肠肿瘤术后患者免疫功能有增强作用<sup>[15]</sup>, 但因费用较高, 结合目前患儿 TG 水平, 可暂不使用。同时, 葡萄糖用量从 12.4 g 增加至 18.5 g。注意监测血糖水平, 防止高血糖。患儿肠内喂养加量, 10 月 12 日, TG 仍较高(2.79 mmol·L<sup>-1</sup>), 建议继续减少肠外脂肪乳用量至 0.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。10 月 20 日, TG 恢复正常水平, 也达到肠内的全量喂养。

### 3.4 营养支持干预对患儿结局的影响

据统计, 目前我国 NEC 的死亡率极高, 可达 20%~30%, 其中 30%~50% 的 NEC 患儿需要接受外科手术治疗<sup>[3]</sup>。肠外营养能在患儿并发 NEC 无法进行肠内喂养时, 提供满足自身需求的营养物质。患儿经过恰当的营养支持干预, 出院时可经口全量喂养, 吃奶完成好, 体质量增长速率为 14.7 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 接近文献报道的要求 15~18 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup><sup>[16]</sup>, 较好地完成了追赶生长。血清白蛋白水平(可用于非炎症状况下评价早产儿营养储备情况)由生后的 22.00 g·L<sup>-1</sup> 上升到 35.84 g·L<sup>-1</sup>。尽管在肠外营养支持过程中出现高甘油三酯血症, 但经过及时调整静脉用脂肪乳剂量、增加肠内喂养量的方式, TG 水平降至正常。该患儿为 NEC IIA 期, 经积极内科治疗、恰当的营养支持干预后, 无需手术, 且其预后良好。

## 4 总结

本病例中的患儿为 VLBW, 是极为特殊的一类人群, 在整个营养支持过程中也存在较多难点。临床药师积极参与整个治疗过程, 在患儿出现 NEC 以及肠外营养相关性不良反应时, 协助医师及时调整营养支持方案, 并全程开展药学监护, 在病例的营养支持治疗发挥了一定作用, 对患儿的治疗具有积极意义。

## REFERENCES

- [1] CAI W. Nutritional support in preterm infants [J]. *Chin J Contemp Pediatr*(中国当代儿科杂志), 2014, 16(7): 661-663.
- [2] DENG G H, HUANG J Q, LIN Q H, et al. Analysis of total parenteral prescriptions nutrition in NEC [J]. *Pharm Today*(今日药学), 2018, 28(7): 476-478.
- [3] 中华医学会儿科分会新生儿外科学组. 新生儿坏死性小肠结肠炎外科手术治疗专家共识[J]. *中华小儿外科杂志*, 2016, 37(7): 724-726.
- [4] APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant [J]. *Anesth Analg*, 2015, 120(5): 1056-1059.
- [5] HAY W W. Optimizing nutrition of the preterm infant [J]. *Chin J Contemp Pediatr*(中国当代儿科杂志), 2017, 19(1): 1-19.
- [6] 中华医学会儿科分会肠外肠内营养学分会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿科分会. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 34(10): 782-787.
- [7] ZIEGLER E E. Meeting the nutritional needs of the low-birth weight infant [J]. *Ann Nutr Metab*, 2011, 58(Suppl 1): 8-18.
- [8] GRIFFIN I J. Parenteral nutrition in premature infants [J/OL]. [2019-02-25]. <https://www.uptodate.com/contents/parenteral-nutrition-in-premature-infants>.
- [9] FALLON E M, NEHRA D, POTEKIN A K, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing [J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(5): 506-523.
- [10] 周文浩, 程国强. 早产儿临床管理实践[M]. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [11] BROTSCHI B, BAENZIGER O, FREY B, et al. Early enteral feeding in conservatively managed stage II necrotizing enterocolitis is associated with a reduced risk of catheter-related sepsis [J]. *J Perinat Med*, 2009, 37(6): 701-705.
- [12] BOHNHORST B, MULLER S, DORDELMANN M, et al. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants [J]. *J Pediatr*, 2003, 143(4): 484-487.
- [13] SALAMA G S, KAABNEH M A, ALMASAEED M N, et al. Intravenous lipids for preterm infants: A review [J]. *Clin Med Insights Pediatr*, 2015, 9: 25-36.
- [14] SKOUROLIAKOU M, KONSTANTINOUDOU D, AGAKIDIS C, et al. Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infant receiving mct/ω-3PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions [J]. *Nutr Clin Pract*, 2012, 27(6): 817-824.
- [15] LI Y Y, CHEN J J, LIU P Y. Effects of omega-3 fatty acids on immune function of postoperative patients with gastrointestinal tumor: A meta-analysis [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2018, 35(4): 573-577.
- [16] LUBCHENCO L O, HANSMAN C, BOYD E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks [J]. *Pediatrics*, 1966, 37(3): 403-408.

收稿日期: 2019-02-28

(本文责编: 李艳芳)