

## 非肠道营养新进展

M. Elia (英国, 剑桥阿郭布鲁克医院临床营养中心)

1843年Claude Bernard实验证明动物可以耐受静脉输入葡萄糖溶液。1896年葡萄糖溶液被安全输入人体。然而静脉注射蛋白质并发强烈的过敏反应。直到1937年Elman才成功地将酪蛋白的水解产物(非致敏原)输入人体。后来又输入DL-氨基酸溶液,及至1967年能更有效地应用L-氨基酸输入婴儿体内。此后不久,应用中央静脉导管长期输注4~5%氨基酸葡萄糖高渗溶液,并未产生高渗溶液经周围静脉输注常伴有的并发症如静脉炎和血栓。这些进展再加上安全的脂肪乳剂的发展标志着非肠道营养新时代的开始。

尽管还处于它的幼稚时期,但这个挑战性领域已经受到了热情的欢迎,许多医院成立了“营养小组”来处理与胃肠障碍有关的特殊营养问题。此外,还扩大了家庭治疗胃肠衰竭(如短肠综合症、节段性回肠炎和放射肠炎),因此使得病人可以享受家庭生活。在家庭治疗的病人通常在晚上输注营养液,这样白天病人可以活动和继续日常工作。

自完全非肠道营养实践开始的仅仅15年中,我们对患者的需要,可能的并发症以及贮藏和给药过程中营养物的稳定性及相互作用的理解有了相当大的提高。

### 感 染

非肠道营养作为常规用于医院以前必须克服感染这一主要问题。70年代与导管有关的脓毒症感染率高得令人苦恼。高达30%的感染率是常见的,有一项研究感染率竟高达93%。

这样高的感染率似乎会限制非肠道营养

的应用。然而已经认识到,与导管有关的感染通常是葡萄球菌,大多数是源出于脓毒的“表面”,特别是皮肤引起的。采取的措施是在无菌条件下处理、制备和更换输液则可大大降低感染率。此外已经清楚,使用集中营养补给系统给药、撤药或输血均应避免。结果与导管有关的脓毒症感染率许多中心下降到1~4%之间。但有些医院感染发生率还很高,尤其是那些没有营养护士和营养小组的医院。

进一步降低感染率的最近尝试是用皮下“隧道”给药系统、导管从前胸表面伸进锁骨下静脉;此法是在一个相当固定的区域(远离导管末端)刺穿皮肤,因为皮肤常是感染源。虽然这是一个减少感染率的合理尝试,但是到目前为止很难证实该方法确实有效;这可能是由于无菌操作技术特别重要的原因。不过,使用隧道给药系统的患者感受更舒适,有助于提高患者的活动性。

### 氨基酸

经典的方法把氨基酸划分为“必需的”和“非必需的”,对于病人来说不一定那末明确。例如,组氨酸通常划分为非必需氨基酸,而在肾衰竭病人体内也许不能合成足够量的组氨酸以满足需要,对这类患者如果不给予组氨酸就会限制蛋白质的合成。同样,对婴儿及患肝硬化病人提供外源性的酪氨酸和半胱氨酸或胱氨酸可能是重要的。

另一可能影响氨基酸需要的因素是它们的给药途径。在正常受试者中,肠吸收氨基酸的方式实际受肝中代谢作用的影响。因为接受非肠道营养患者越过了肠和肝脏的影响,所以静脉输入氨基酸的“理想”方式可

能大大不同于正常受试者所常采用的口服牛奶和鸡蛋蛋白质的方式。一个可能更合逻辑的选择是应用富含侧链氨基酸的溶液（如亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸），因为它们在外周组织中（如肌内、而不是肝脏）具有代谢优势。侧链氨基酸特别是亮氨酸可能格外有用的另一个理由是：在肌内形成中，它们具有极好地节约蛋白质作用并能引起核糖体的聚集。最近体外研究指出，亮氨酸刺激蛋白质合成，而它的转氨基作用产物酮基亮氨酸抑制蛋白质分解。不过，临床研究把富含侧链氨基酸溶液输入分解代谢的患者时，对氮平衡并不都产生改进作用，至于侧链氨基酸的性能优于其它氨基酸，还没有取得普遍一致的意见。

非肠道营养中氮的保留程度不仅取决于输入氨基酸的数量及类型，而且还受种种因素的影响，包括患者的活动性、原有病过程的活性、足够能量和微量养料的供应。尽管给予足够量的氮，但缺乏磷酸盐（某些氨基酸溶液中不含磷酸盐）和钾还能导致氮的损耗。这些改变与细胞内成分（包括微量元素）中任一种对于无脂肪组织合成是必需的概念相一致。

### 能 量

现在普遍接受非肠道营养的首选糖为葡萄糖。使用其它糖类例如果糖和山梨醇有增加乳酸中毒的危险性（死亡率高）。

脂肪和葡萄糖产生的能量比一直是个争论点，不同的中心提供的比例也有很大的差别。应用脂肪作为一种供给营养成分的优点是：它可减少高血糖症的危险，因此较容易控制血中葡萄糖浓度，尤其对不耐葡萄糖患者；对伴有肺病患者提供较小的呼吸负载（脂肪氧化较葡萄糖氧化产生较少的二氧化碳）；同时由于分解代谢患者似乎可氧化脂肪，即使有过量糖的存在，所以提供外源性脂肪以保证它们的一部分在内源性脂肪之前氧化是合理的。在大多数情况下，似乎含脂

肪给药方案在保存体内氮方面同等热量给药方案一样有效，后者含有全部如葡萄糖那样的非蛋白能量。

至于输入脂肪乳是否损害免疫功能还有争论，但是看来在小部分患者中，特别是早产儿有相当量的脂肪沉积在体内各种组织中，包括网状内皮系统。尽管可能有这种并发症，但大多数临床医师还是每天一次或每周2~3次输注脂肪乳。对有类脂清除障碍的患者（如高血脂患者），脂肪乳输入总量和速度可能得降低。

### 营养物的配伍性及稳定性

含有营养料的混合物（葡萄糖、氨基酸、微量元素以及最近的类脂）的大袋（3升）日益用作人工供给患者营养料的贮液器。这些大袋给药简易。由于24小时内可以稳定输入葡萄糖，故可增进血中葡萄糖浓度控制，同时由于减少了输液瓶或输液袋与集中给药系统的连结和拆开次数，理论上可以降低感染率。

最近报道了几个与临床有关的营养物间的相互作用。这些相互作用随着大袋中共同混合营养物数目的增加而增加。

例如，把脂肪乳加到“全静脉营养”必需的其它营养物中可能导致脂肪小球和二价阳离子之间的重要相互作用。胶体化学表明：二价阳离子可影响脂肪小球的zeta电位较单价阳离子高64倍。因此，存在高浓度二价阳离子时，大大增加大脂肪球凝结和形成的危险，能导致肺栓塞。

无脂质系统中营养物之间的相互作用已有许多报道。其中之一是超过两种离子的某一临界浓度则发生磷酸钙的沉淀。这些临界浓度取决于所用溶液的类型及最终混合液的pH值。含正常量钙和磷酸盐的小体积溶液与高沉淀危险有关，在溶液制成并给予病人后24小时内随时可能发生。镁离子也有发生沉淀的危险，但程度上较钙离子小得多。

无脂系统中可能发生的另一种沉淀形式

则有铁。Fe<sup>3+</sup>沉淀的难易取决于磷酸盐的浓度，所用氨基酸溶液的类型以及抗坏血酸和其它还原剂的存在。含有半胱氨酸或胱氨酸的氨基酸溶液并有抗坏血酸的存在，似乎可以防止铁沉淀。

维生素如抗坏血酸和维生素A在大袋中也能发生降解，但变化观察不到。抗坏血酸降解的程度受溶解氧量的影响，降解的速率取决于某些微量元素，特别是铜。缺乏微量元素时降解缓慢，但有它们存在，维生素最初降解迅速，这与迅速利用有效氧有关；随后降解减缓，这与氧通过塑料容器扩散有关。在微量元素存在情况下，在进入患者体内之前破坏达200毫克的抗坏血酸（3升混合液），因此，应该补加相当过量的维生素到输液中，以免病人发生抗坏血病的症状。

在静脉输注袋中最容易降解的维生素似乎是维生素A。它对紫外线辐射非常敏感，当含有维生素A的大输液袋置于窗户旁24小时后，90%以上的维生素A可以降解。向大输液袋中加入类脂可大大防止这种光诱导降解（可能由于增加光学密度）。用不透光塑料制品包裹输液袋和把病人安置在病房阴暗处护理可减少损失。晚间给维生素A也可以防止降解，因为维生素A暴露在荧光灯下不降解。

光对其它维生素的稳定性也有影响，可引起核黄素降解达50%。维生素B<sub>6</sub>与维生素A和核黄素不同，仅当直接暴露于太阳光下才降解，放在窗户后则不降解。

最后，塑料袋表面可能吸附40~60%的维生素D<sub>2</sub>和维生素E，因此妨碍病人摄取。

### 维生素和微量元素的需要量

不好明确规定病人对维生素的需要量，况且该需要量可能随着疾病的种类及病情改变。不过，美国医学会提供了接受非肠道营养病人的准则。这些准则未考虑贮藏期和给药时可能发生的任何降解。因此，根据这些建议的配方很可能不能满足病人当时的需要。

在长期非肠道营养过程中，很难确定维生素D的需要量。部分原因是维生素D有两种来源：认为紫外线辐照皮肤产生的维生素D<sub>3</sub>较饮食中吸收的维生素D<sub>2</sub>和D<sub>3</sub>在生理上更重要。

接受全静脉营养的患者输液中含有生理量的维生素D<sub>2</sub>偶尔导致一种奇特的综合症，此症是关节周围骨痛并伴有高钙血症（有或无高钙血症）、异常骨组织结构及循环中维生素D代谢物浓度改变。矛盾的是此症的骨组织结构与缺乏维生素D引起的骨软化相同，它与前者不同是与低钙血症有关。因此有些临床医师增加维生素D的剂量，但症状毫无改善。奇怪的是从输液中撤掉维生素D<sub>2</sub>可消除此症状。

此症的确切起因还不清楚，但维生素D的需要和作用取决于给药途径是清楚的。需要进一步研究确定这是否适用于维生素D不同形式及代谢物以及是否也适用于其它维生素。

虽然在世界某些区域内缺乏维生素A是普遍的，但在西方社会很少发生。是部份因为体内维生素A贮量大和部份由于它具有长的生物半衰期。不过，患有短肠道疾病如节段性回肠炎患者可能发生维生素A缺乏，而且长期接受全静脉营养患者中已报道有明显的夜盲症。失去大量胃肠液患者可能产生锌缺乏，它是由于抑制维生素A及维生素A结合蛋白从肝中释放，并通过影响维生素A的新陈代谢（对眼视网膜杆具有重要作用）可加重夜盲症。

美国医学会已经为非肠道营养中微量元素的使用制定了准则。但需要是有较大的差异，一方面因为可能原有存在不足，同时可能有胃肠流出物的大量损失；另一方面与微量元素排泄有关的器官（如锌、铬对肾脏有关，铜、锰对肝脏有关）失常。

微量元素直接输入体循环是非生理性的，且具有重要的后果。在正常人中，通过

控制影响微量机制，元素肠吸收机制可以预防毒性和缺乏。但在接受非肠道营养病人中，越过了这些控制机制，因此很难维持正常微量元素水平，尤其是对微量元素排泄发生严重病理变化时。

循微量元素的缺乏和毒性可能很难诊断。原因是多方面：症状可能不大典型；用于测定体液中微量元素浓度的设备仅在某些中心才有；还有循环的微量元素浓度未必能提供微量元素状态的准确指导。不过考虑到患者的疾病及可能的微量元素丢失，才有可能给予合适的剂量。例如，胃肠衰竭患者每流失1升胃肠液，锌需要量将增加3~4倍。缺锌的典型症状有皮肤干燥、皮疹、脱发、腹泻、不适、嗜睡、肌肉消瘦、嗅觉失灵及易感染性增加。虽然不论从临床上还是从化学

上都难诊断轻度的锌缺乏，但是对严重胃肠液丢失患者应该预料到锌缺乏。

### 结 语

非肠道供给病人的营养需要可能与正常人很不相同，其中某些需要差别只是最近才得到明确。曾经尝试把营养物混合在一起，进行简化的营养供给，这就发在了一些重要的相互作用和配伍禁忌。这些发展连同营养需要概念的改变以及导管有关脓毒感染发生率控制因素的认识，都强调了对病人护理的多学科研究方法的重要性。

### (参考文献24篇,略)

[Pharmacy International《国际药学》, 5 (10): 248~251, 1984 (英文)]

何芬芬译 张紫洞校

## 细胞毒药物的集中混合配制业务的评价

P.A.Oakley等(英国,伦敦圣斯蒂芬医院主任药师)

正象其他地区一样,在维多利亚卫生区域通常由药师发出细胞毒药物,并随后由在病区的医务人员重新配制。在维多利亚卫生区只有那些在放射治疗门诊的护士才能处理细胞毒药物。由于这类药物剂量数的增加,给这些人员带来很大的压力。同时因为他们在如何安全处理的技术方面很少训练,故对健康和安全造成很大危害。

分散配制业务必然会形成很大的损耗,以致病区药物存量很缺,而且在部分用过的药瓶中抛弃了大量的药物。细胞毒药物价格昂贵(目前在本区每年要耗资32万英镑),因而药物浪费的价值非常可观。本研究就是检查以药局为基地集中进行配制业务,并评价在对药物耗费的节约上是否能补偿额外药局人员和设备的费用。

研究是在本区的两所医院的药局进行了

九个月。这两处药局都采用了垂直式层流洁净台。此种洁净台对工作人员提供高度的防护,但是它只限于在中心位置。反复操作细胞毒药物极为有害,仅靠防护衣的保护是不够的。

在本研究前的三个月期间内,对背景数据和资料加以收集。这个过程包括:对分散业务中的医护人员问题的确定;参观现已实行药局配制药物的中心(含美国的两所医院);对配制、稳定性、与稀释剂的配伍性、外渗的处理诸问题查阅文献编辑综合性文件;调查集中配制所需的设备;评价在本区使用细胞毒药物目前的方法和水平;就新业务操作方法同医护人员讨论;记录并计价从病区回收的过期的和不能用的药物;评审应保留何种记录。

在圣斯蒂芬医院药局配制业务持续了四