

早产儿营养专题

## 新生儿肠道外营养相关性胆汁淤积的危险因素

冯琪

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

**[摘要]** 肠道外营养(PN)是危重新生儿救治的重要支持、治疗手段,肠道外营养相关性胆汁淤积(PNAC)是其常见合并症。该文从非PN营养成分及PN营养成分相关角度综述新生儿PNAC的危险因素。PNAC危险因素主要包括早产、小于胎龄、延长的PN、疾病(主要是新生儿败血症及坏死性小肠结肠炎)、延迟喂养或低肠道内营养比例、持续PN输注,以及氨基酸、脂肪乳种类/用量、能量供给量及部分微量元素含量等。

**[中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 670-673]**

**[关键词]** 肠道外营养相关性胆汁淤积; 危险因素; 新生儿

### Risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates

FENG Qi. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Email: fengqizf@yahoo.com)

**Abstract:** Parenteral nutrition (PN) is a life saving and support therapy for critical newborn infants. Parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) is one of its common complications. This article focuses on the risk factors for PNAC in newborn infants in both non-nutrient and nutrient associated risk factors. The main risk factors include prematurity, small for gestational age, prolonged PN, diseases (especially sepsis and necrotizing enterocolitis), delayed or less proportional enteral nutrition, non cyclic PN, amino acids/lipids composition and dosage, energy supply and trace elements contents.

**[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(7): 670-673]**

**Key words:** Parenteral nutrition-associated cholestasis; Risk factor; Neonate

胆汁淤积(cholestasis)是胆汁产生减少或流动受阻,导致应分泌入胆汁中的成分在肝脏内蓄积。血清结合/直接胆红素水平升高是其突出特点。

2004年北美儿科胃肠、肝病、营养学会(NASPGHAN)对新生儿及小婴儿(出生2~8周)胆汁淤积的定义如下:总胆红素 $<5\text{ mg/dL}$ 时直接胆红素 $>1.0\text{ mg/dL}$ ,总胆红素 $>5\text{ mg/dL}$ 时结合胆红素 $>$ 总胆红素的20%<sup>[1]</sup>。我国儿科学教科书中以结合胆红素 $\geq 26\text{ mmol/L}$ ( $1.5\text{ mg/dL}$ )作为新生儿病理性黄疸的标准<sup>[2]</sup>。

作为危重患儿救治的重要支持、治疗手段,广泛应用的肠道外营养(PN)在保证近期治疗效果、维护远期健康方面发挥了重要作用。尽管随着危重患儿综合治疗/管理能力的进步、治疗理念/策略的改进及使用经验的积累,PN安全性、有效性

大大提高,但部分使用PN的患儿仍可能发生一些治疗合并症,肠道外营养相关性胆汁淤积(PNAC)是较受关注的合并症。

PNAC又名肠道外营养相关性肝病(PNALD),是一种被认识30余年、特定类型的胆汁淤积,其发病诱因明确,但作用机制复杂,并受多因素影响<sup>[3]</sup>。本文就新生儿PNAC危险因素进行综述。

### 1 新生儿PNAC定义

通常采用的定义为:PN持续 $\geq 14\text{ d}$ ,临床出现皮肤黄疸持续不退或加重、黄疸颜色暗、大便颜色变浅的表现,实验室检查结合胆红素 $\geq 2.0\text{ mg/dL}$ ( $34\text{ }\mu\text{mol/L}$ ),除外其他原因引起的黄疸及肝功能损伤,如病毒性肝炎、遗传代谢病

等<sup>[4-5]</sup>；可以伴或不伴肝功能异常。目前各国、各研究单位采用的诊断标准不统一，如PN时限定义7~28 d不等，结合胆红素1.5~5.0 mg/dL不等。

## 2 非PN营养成分相关的危险因素

### 2.1 早产

很多有关新生儿PNAC的研究集中于使用PN的早产儿，因此，有些文献未呈现早产作为单独影响因素<sup>[6-7]</sup>，但仍有很多文献支持胎龄、体重越小，PNAC风险越高。

Christensen等<sup>[4]</sup>以出生体重预测PNAC发生风险，出生体重<750 g者39%会发生PNAC。出生体重<500 g者PNAC发生的比值比(OR)为30.7，出生体重500~749 g者发生PNAC的OR为13.1。2010年意大利研究发现，出生体重≤1500 g、PN≥2周、28 d时存活的445例早产儿中，55例发生了PNAC，PNAC早产儿胎龄、体重均低于非PNAC早产儿<sup>[5]</sup>。2009年，台湾Hsieh等<sup>[8]</sup>对胎龄<36周、PN超过2周者进行分析，62例早产儿中11例发生了PNAC，与非PNAC早产儿比较，PNAC者胎龄更小，出生体重更低。

### 2.2 小于胎龄

多数研究认为，小于胎龄(SGA)是PNAC的危险因素。Robinson等<sup>[6]</sup>对79例胎龄27±2周、出生体重963±465 g的PNAC早产儿及152例胎龄27±2周、出生体重1090±463 g的非PNAC早产儿研究发现，58% SGA早产儿发生PNAC (OR=3.3, P<0.01)，SGA早产儿发生PNAC较适于胎龄(AGA)早产儿早(49±24 d vs 68±36 d, P=0.024)。2013年韩国研究也发现，极低出生体重的SGA婴儿PNAC发生更早(25±7 d vs 35±14 d, P=0.002)，持续时间更长(62±36 d vs 46±27 d, P=0.048)；SGA早产儿严重胆汁淤积(结合胆红素≥4 mg/dL、持续超过1个月)发生率高于AGA早产儿(61% vs 35%, P=0.018)；生后13周时，SGA早产儿总胆红素、结合胆红素水平均高于AGA早产儿，SGA早产儿更容易出现ALT增高(85.2% vs 60%, P=0.046)<sup>[9]</sup>。

### 2.3 延长的PN

PN持续时间越久，PNAC发生率越高。首先，PNAC定义表明其发生与PN使用时间有一定的关

系，仅非常短期使用PN，很难将临床上出现的黄疸、结合胆红素增高、肝酶异常等与PN建立联系，但随着使用时间的延长，PN对PNAC的作用及其间关系开始显现。

有研究调查美国盐湖城地区4年半时间内多家NICU住院新生儿PNALD发生情况，期间共收治新生儿9861例，存活者中68.5%接受PN，1366例(21%) PN≥14 d。PN≥14 d者中，出生体重<1500 g占34%，其中75%出生体重≥750 g。以PN持续超过2周、结合胆红素≥2 mg/dL为PNALD诊断标准，PNALD总发生率为28%，在PN持续14~28 d者发生率14%，29~56 d者43%，57~100 d者72%，>100 d者85%<sup>[4]</sup>。极低出生体重儿PNAC平均发生于PN的时间是27.3±10.8 d，第4周时发生占11%，第5周时发生占29%，5周后占60%<sup>[5]</sup>。Hsieh等<sup>[8]</sup>研究提出，PN持续时间是突出的PNAC危险因素，PN每增加7 d，PNAC风险增加1.418倍，95%可信区间为1.076~2.92。

Javid等<sup>[10]</sup>以PN超过14 d、结合胆红素>2 mg/dL作为胆汁淤积诊断标准，176名外科术后新生儿平均接受PN 28 d(范围2~256 d)，胆汁淤积发生率24%。PNAC平均发生在PN 23 d后，PN 5周时发生率为77%。

### 2.4 疾病

目前认为肠道外营养液中某些成分的肝脏毒性、感染时的细菌毒素可造成肝损伤，胃肠道相关因素如胃肠道激素分泌不足、细菌异位感染、异常胆汁流动等综合作用造成肝损伤。由此可见，任何影响肠道喂养开展、病原菌侵袭、需要药物治疗、病情重等因素均是构成PNAC的危险因素。在目前NICU主要救治对象为早产儿、极低或超低出生体重儿的情况下，早产儿常见各类合并症、并发症成为PNAC的危险因素，多数研究均得出新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、支气管肺发育不良(BPD)、败血症是PNAC危险因素的结论<sup>[4,8,11]</sup>。PNAC早产儿较非PNAC早产儿败血症发生率高(80% vs 34%)，NEC及BPD病例也多见，分别为51% vs 7%及65% vs 25%，差异均有统计学意义<sup>[6]</sup>。同时，有研究分析报道，PNAC患儿合并动脉导管未闭、严重颅内出血及28 d内使用糖皮质激素激素比率高<sup>[12]</sup>。此外，PNAC早产儿抗生

素使用率较高且使用疗程较多、机械通气时间久、氧疗时间长、病死率高<sup>[5]</sup>。外科因素中,腹壁裂( $OR=20.3$ )和空肠闭锁( $OR=24.0$ )是PNAC的危险因素<sup>[4]</sup>。

加强早产儿综合管理与治疗,尽量减少各类合并症的发生及减轻、控制病情,合理使用抗生素均有助于减少PNAC的发生。

## 2.5 延迟喂养或低肠道内营养比例

研究发现,生后0~28 d内,与非PNAC早产儿相比,PNAC早产儿肠道营养量偏低 $[25.8 \pm 20.7 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \text{ vs } 67.9 \pm 33.0 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ ,禁食时间长( $13.2 \pm 6.7 \text{ d vs } 6.5 \pm 4.8 \text{ d}$ )<sup>[5]</sup>,出生后第2、3周能量摄入量低,差异均有统计学意义<sup>[8]</sup>。积极尽早、尽量高比例肠道营养是降低PNAC的方法之一。

## 2.6 持续PN输注

通常PN采用持续静脉输注的方式进行,但近年来研究发现,间断输注营养液有助于肝脏脂肪代谢,因此逐渐在PN已稳定建立的成人及6月龄以上婴儿进行间断PN输注的策略。间断营养液输注前应先降低输注速度,以避免低血糖发生。但间断输注在糖原贮存不足的早产儿有发生低血糖症的风险。2013年报道一项外科术后新生儿采用预防性间歇输注可减少胆红素水平上升,降低最高结合胆红素水平及黄疸持续时间<sup>[13]</sup>。早产儿开始肠道营养后,采用间断输注营养液可能有益。

# 3 PN营养成分相关的危险因素

PN营养成分及用量对PNAC发生、发展、程度有直接的影响。不断有研究开发成分更合理的产品,并不断有研究除常规营养素外其他营养成分添加的作用及意义,但由于PN成分复杂,研究多仅局限于某一成分。由于新生儿特定人群的限制,在此领域开展的新产品使用、新成分添加的研究有限,且现有研究多为回顾性研究。

## 3.1 氨基酸组成及用量

种类:氨基酸种类影响PNAC的发生。1997~1999年间,美国一家NICU 661例接受PN的新生儿使用了Aminosyn PF或Trophamine 2种不同的氨基酸制剂,PNAC发生率分别为33.3%和12.8%~13.9%<sup>[14]</sup>。

用量:氨基酸用量与PNAC发生正相关,用

量越大,发生风险越高。多项研究证明PNAC患儿累积氨基酸用量大<sup>[5,7,8,11]</sup>。

其他:未发现氨基酸起始剂量、增加速度影响PNAC的发生<sup>[3,8]</sup>。牛磺酸可通过调节渗透压、增加膜稳定性、解毒作用对肝脏产生保护作用,而且是结合和排除胆红素的关键氨基酸,添加牛磺酸预防及治疗PNAC研究在成人已开展,证明有一定临床效果<sup>[15]</sup>。一项多中心、前瞻性新生儿补充牛磺酸的研究显示,额外补充牛磺酸有降低结合胆红素水平趋势,但明显降低NEC患儿PNAC发生<sup>[16]</sup>。

肠道内或肠道外补充谷氨酰胺在降低结合胆红素中的效果不一致,目前未推荐使用。

## 3.2 脂肪乳剂种类及用量

种类:是目前PN成分研究中关注的热点。多年来,大豆来源的脂肪乳剂一直是重要的能量、必须脂肪酸的来源,但由于其存在氧化损伤、炎症反应、植物固醇的影响,随着使用剂量的增加,PNAC发生率增加<sup>[17]</sup>。近年鱼油来源的脂肪乳剂在儿童及成人已开始使用,其可带来降低PNAC的益处。在已接受PN治疗3周以上的早产儿使用 $1 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 鱼油基质脂肪乳剂代替 $3 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的大豆基质脂肪乳剂的研究发现,血清中多种必需脂肪酸均维持在正常水平<sup>[18]</sup>。脂肪来源为30%大豆、30%中链甘油三酯、25%橄榄油及15%鱼油的混合脂肪乳剂(SMOF)可能提供更加均衡的脂肪酸供给,但尚缺乏大样本研究<sup>[19]</sup>。含中链脂肪酸的脂肪乳剂可降低肝脏负荷,有利于脂肪代谢。大豆来源脂肪乳剂含有植物固醇,动物研究显示其对胆汁排泄有不利影响,但尚无临床植物固醇与PNAC发生呈因果关系的报道。

剂量:通常,如无高脂血症出现,脂肪乳剂使用剂量最终增至 $3 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,2013年中国新生儿营养支持临床应用指南推荐,脂肪乳剂每日用量不超过 $3 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ <sup>[20]</sup>。2013年Sanchez等<sup>[21]</sup>采用限制脂肪乳剂用量至 $1 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的策略,可使外科手术新生儿PNALD发生率从43%降至22%。意大利一项研究显示,每日脂肪乳剂用量在PNAC组与非PNAC组间有差异 $[1.8 \pm 0.4 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \text{ vs } 1.3 \pm 0.5 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ , $P<0.001$ <sup>[15]</sup>。其他一些研究也显示,累积脂肪乳剂用量是PNAC的危险因素<sup>[7,11]</sup>。

## 3.3 碳水化合物用量

高碳水化合物用量是PNAC的危险因素,

加拿大一所NICU的研究显示,碳水化合物用量大是PNAC明确的危险因素( $OR=1.38$ , 95%  $CI$  1.05~1.81)<sup>[22]</sup>。

### 3.4 能量供给量不足

研究显示,出生后第2、3周PNAC患儿能量供给分别为 $58.24 \pm 13.16$ 、 $75.30 \pm 16.88$  kcal/(kg·d),明显低于非PNAC患儿第2、3周的 $74.88 \pm 16.38$ 、 $92.21 \pm 16.65$  kcal/(kg·d),提示生后早期低能量供给可能为PNAC的危险因素<sup>[8]</sup>。

### 3.5 其他成分的影响

肉碱:肉碱在长链脂肪酸转运中是必须的,缺乏会导致甘油三酯水平、胆红素水平升高,并有可能影响体重增长。新生儿自身合成肉碱能力较低,早产儿还存在机体肉碱储存不足,因此,PN超过7d的早产儿应静脉或口服补充肉碱 $10\sim 20$  mg/(kg·d)<sup>[23]</sup>。

铜、铝、锰等元素:铜是人体需要的微量元素,但由于发生胆汁淤积后铜有可能在肝脏蓄积产生毒性,因此,PNAC患儿铜的用量应减少。

综上所述,新生儿PNAC的发生受多重因素影响。在保证生长发育、内环境稳定、各营养素血清水平正常的基础上,尽量缩短PN使用时间及减少各营养素使用剂量有助于降低PNAC的发生。

### 【参 考 文 献】

- [1] Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004, 39: 115-128.
- [2] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2011:267-306.
- [3] Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review[J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(1): 225-240.
- [4] Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, et al. Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease[J]. J Perinatol, 2007, 27(5): 284-290.
- [5] 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]. J Pediatr, 2010, 156: 575-579.
- [6] Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants[J]. J Pediatr, 2008, 152(1): 59-62.
- [7] 李卉,冯琪,王颖,等.极低出生体重儿肠道外营养相关性胆汁淤积的临床研究[J].新生儿科杂志,2005,20(2): 57-61.
- [8] Hsieh MH, Pai W, Tseng HI, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors[J]. Pediatr Neonatol, 2009, 50(5): 202-207.
- [9] Lee SM, Namgung R, Park MS, et al. Parenteral nutrition associated cholestasis is earlier, more prolonged and severe in small for gestational age compared with appropriate for gestational age very low birth weight infants[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(4): 839-844.
- [10] Javid PJ, Malone FR, Dick AA, et al. A contemporary analysis of parenteral nutrition-associated liver disease in surgical infants[J]. J Pediatr Surg, 2011, 46(10): 1913-1917.
- [11] 朱梅英,顾敏贞.极低出生体重儿肠外营养相关性胆汁淤积高危因素分析[J].中国当代儿科杂志,2012,14(10): 733-736.
- [12] Steinbach M, Clark RH, Kelleher AS, et al. Demographic and nutritional factors associated with prolonged cholestatic jaundice in the premature infant[J]. J Perinatol, 2008, 28(2): 129-135.
- [13] Nghiem-Rao TH, Cassidy LD, Polzin EM, et al. Risks and benefits of prophylactic cyclic parenteral nutrition in surgical neonates[J]. Nutr Clin Pract, 2013, 28(6): 745-752.
- [14] Wright K, Ernst KD, Gaylord MS, et al. Increased incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis with aminosyn PF compared to trophamine[J]. J Perinatol, 2003, 23(6): 444-450.
- [15] González-Contreras J, Villalobos Gámez JL, Gómez-Sánchez AI, et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition; effects of the addition of Taurine (Tauramin®) on hepatic function parameters; possible synergistic action of structured lipids (SMOFlipid®)[J]. Nutr Hosp, 2012, 27(6): 1900-1907.
- [16] Spencer AU, Yu S, Tracy TF, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine[J]. JPEN, 2005, 29(5): 337-343.
- [17] Saayman BD. The use of alternative lipid emulsions in paediatric and neonatal parenteral nutrition[J]. S Afr J Clin Nutr, 2011, 24(3): S32-S34.
- [18] Klein CJ, Havranek TG, Revenis ME, et al. Plasma fatty acids in premature infants with hyperbilirubinemia: before-and-after nutrition support with fish oil emulsion[J]. Nutr Clin Pract, 2013, 28(1): 87-94.
- [19] Goulet O, Antebi H, Wolf C, et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(5): 485-495.
- [20] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组,中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华医学会儿科学分会新生儿外科学组.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.
- [21] Sanchez SE, Braun LP, Mercer LD, et al. The effect of lipid restriction on the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical infants[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(3): 573-578.
- [22] Jolin-Dahel K, Ferretti E, Montiveros C, et al. Parenteral nutrition-induced cholestasis in neonates: where does the problem lie? [J]. Gastroenterol Res Prac, 2013, 2013: 163632.
- [23] Crill CM, Helms RA. The use of carnitine in pediatric nutrition[J]. Nutr Clin Pract, 2007, 22(2): 204-213.

(本文编辑:邓芳明)