

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.01.012

论著·临床研究

早期不同剂量氨基酸在早产儿静脉营养中的应用价值研究

刘志娟¹ 柳国胜² 陈咏鸽¹ 张慧丽¹ 巫雪芬¹

(1. 英德市人民医院儿科, 广东 清远 513000; 2. 暨南大学附属第一医院新生儿科, 广东 广州 510632)

[摘要] **目的** 探讨应用不同剂量氨基酸在早产儿静脉营养中的近期疗效及耐受情况。**方法** 根据早期应用氨基酸剂量的不同, 将2013年3月至2014年6月收治的出生后24 h内入院, 出生体重1000~2000 g的86例早产儿随机分成低剂量组($n=29$, 每日1.0 g/kg, 每天增加1.0 g/kg, 最大达每日3.5 g/kg), 中剂量组($n=28$, 每日2.0 g/kg, 每天增加1.0 g/kg, 最大达每日3.7 g/kg), 高剂量组($n=29$, 每日3.0 g/kg, 每天增加0.5~1.0 g/kg, 最大达每日4.0 g/kg), 同时进行常规的其他静脉营养及肠内营养支持。**结果** 早产儿最大体重下降程度随氨基酸输注量增加而降低, 恢复出生体重天数、肠道营养达100 kcal/(kg·d)天数、住院时间及住院费用均随氨基酸输注量增加而减少, 头围增长则随氨基酸输注量增加而增加(均 $P<0.05$)。高剂量组早产儿血尿素氮(BUN)水平在出生后7 d时高于中剂量组和低剂量组(均 $P<0.05$); 肌酐、pH值、碳酸氢盐、胆红素及转氨酶水平在出生后7 d, 以及并发症发生率在各组间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 早产儿在出生后24 h内静脉应用高剂量氨基酸可以改善早产儿出生后近期营养状况, 但有一过性BUN升高。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 53-57]

[关键词] 氨基酸; 静脉营养; 早产儿

Value of early application of different doses of amino acids in parenteral nutrition among preterm infants

LIU Zhi-Juan, LIU Guo-Sheng, CHEN Yong-Ge, ZHANG Hui-Li, WU Xue-Fen. Department of Pediatrics, People's Hospital of Yingde City, Qingyuan, Guangdong 513000, China (Liu G-S, Email: 584638106@qq.com)

Abstract: Objective To study the short-term response and tolerance of different doses of amino acids in parenteral nutrition among preterm infants. **Methods** This study included 86 preterm infants who had a birth weight between 1000 to 2000 g and were admitted to the hospital within 24 hours of birth between March 2013 and June 2014. According to the early application of different doses of amino acids, they were randomized into low-dose group ($n=29$, 1.0 g/kg per day with an increase of 1.0 g/kg daily and a maximum of 3.5 g/kg per day), medium-dose group ($n=28$, 2.0 g/kg per day with an increase of 1.0 g/kg daily and a maximum of 3.7 g/kg per day), and high-dose group ($n=29$, 3.0 g/kg per day with an increase of 0.5-1.0 g/kg daily and a maximum of 4.0 g/kg per day). Other routine parenteral nutrition and enteral nutrition support were also applied. **Results** The maximum weight loss was lower and the growth rate of head circumference was greater in the high-dose group than in the low-dose group ($P<0.05$). The infants in the medium- and high-dose groups had faster recovery of birth weight, earlier attainment of 100 kcal/(kg·d) of enteral nutrition, shorter duration of hospital stay, and less hospital cost than those in the low-dose group ($P<0.05$). Blood urea nitrogen (BUN) levels in the high-dose group increased compared with the other two groups 7 days after birth ($P<0.05$). The levels of creatinine, pH, bicarbonate, bilirubin, and transaminase and the incidence of complications showed no significant differences between groups ($P>0.05$). **Conclusions** Parenteral administration of high-dose amino acids in preterm infants within 24 hours after birth can improve the short-term nutritional status of preterm infants, but there is a transient increase in BUN level.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(1): 53-57]

Key words: Amino acid; Parenteral nutrition; Preterm infant

[收稿日期] 2014-06-30; [接受日期] 2014-09-15

[基金项目] 广东省科技计划项目(2012B020700006); 清远市科技计划项目(2013B095)。

[作者简介] 刘志娟, 女, 专科, 主治医师。

[通信作者] 柳国胜, 男, 教授, 主任医师。

早产低出生体重儿早期常需要静脉营养, 静脉营养中氨基酸的使用有许多不同方案, 既要考虑到早产儿的耐受性又要考虑到其带来的不良反应。既往静脉营养多在生后3 d使用, 由每日0.5 g/kg开始, 每天增加0.5 g/kg, 最大达每日3 g/kg, 该方案较为保守, 常引起宫外发育迟缓(extrauterine growth retardation, EUGR)。故2006年的早产儿管理指南建议生后1 d开始给予早产儿每日1 g/kg氨基酸静脉输注, 每天增加1 g/kg, 最大达每日3~3.5 g/kg^[1]; 2006年中华医学会儿科学分会新生儿学组建议新生儿生后静脉滴注氨基酸可由每日1~2 g/kg开始, 最大可达每日3.5 g/kg^[2], 尽早给予足量氨基酸已成为国内共识。2004年美国低出生体重儿早期营养方案中则推荐在生后1 d开始给予每日3.0 g/kg的氨基酸, 每天增加0.5~1.0 g/kg, 最终达到目标剂量每日4.0 g/kg^[3]; 2007年余章斌等^[4]循证研究表明国外早产儿早期每日使用2~3 g/kg大剂量氨基酸未见明显不良反应, 有利于早期的生长发育, 但国内尚未进行系统的早期临床应用不同剂量氨基酸的RCT研究; 2009年唐子斐等^[5]研究表明国内低出生体重儿能耐受起始剂量为每日2.4 g/kg, 峰值达每日3.6 g/kg的早期大剂量氨基酸输注。目前国内尚无依照文献^[3]的剂量给予早产儿早期静脉营养的RCT研究, 因此国内早产儿早期是否能耐受高起始剂量、高峰值的氨基酸静脉输注值得关注。本研究拟通过前瞻性随机对照方法, 探讨早产儿在生后早期静脉应用不同剂量氨基酸的近期疗效和耐受情况, 为早产儿早期输注氨基酸的合适剂量提供进一步的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年3月至2014年6月于生后24 h内进入我院NICU进行治疗的早产儿为研究对象, 排除先天畸形、严重肝肾功能不全者, 最终86例早产儿纳入本研究, 其中男54例, 女32例, 出生胎龄28~36周, 出生体重1000~2000 g。根据早期氨基酸输注量不同将86例早产儿分为低剂量组($n=29$, 每日输注剂量从1.0 g/kg开始, 每天增加1.0 g/kg, 峰值达每日3.5 g/kg), 中剂量组($n=28$, 每日输注剂量从2.0 g/kg开始, 每天

增加1.0 g/kg, 峰值达每日3.7 g/kg)和高剂量组($n=29$, 每日输注剂量从3.0 g/kg开始, 每天增加0.5~1.0 g/kg, 峰值达每日4.0 g/kg)。

1.2 静脉营养支持方法

静脉营养途径采用外周静脉输入, 输注方式为全合一输注方式。静脉氨基酸采用上海华源长富药业小儿复方氨基酸注射液(生产批号13011202), 生后24 h内给予输注; 脂肪乳剂采用西安立邦制药有限公司脂肪乳注射液(生产批号1210222), 生后48 h给予输注, 起始剂量为每日0.5 g/kg, 每天增加0.5 g/kg, 峰值达每日3.0 g/kg; 葡萄糖溶液(湖南康源制药有限公司, 生产批号13011303)于入院后立即给予输注, 起始流速为每分钟4~6 mg/kg, 监测血糖, 按每分钟1~2 mg/kg的速度增加, 最大流速不超过每分钟11~14 mg/kg, 浓度不超过12.5%。电解质溶液、维生素、微量元素常规使用。

1.3 肠内营养供给方法

喂养方式为人工喂养, 包含奶瓶喂养及管饲。开始时间一般在生后12~72 h。起始喂养量从每日8~30 mL/kg开始, 每天增加不超过20 mL/kg, 最终喂养量达到每日140~160 mL/kg。配方乳为早产或低出生体重儿院内液体配方奶(每100 mL含蛋白质2.2 g, 热量363 kJ)。当每日热卡>418 kJ/kg时, 停止肠外静脉营养。

1.4 临床资料和出院标准

(1) 基本资料: 入院时记录每例早产儿的胎龄、性别、出生体重、头围和身长; 入院后每天测量体重, 每7天测量头围和身长。记录入院1周内每天输注量: 包括静脉氨基酸、脂肪乳和葡萄糖用量; 记录肠内营养开始时间, 氨基酸摄入量及量, 肠内蛋白及总蛋白摄入量, 以及非蛋白热卡; 记录辅助支持治疗情况: 包括机械通气、持续呼吸道正压通气、应用肺表面活性物质(PS)等; 记录并发症: 如高胆红素血症、贫血、高血糖、呼吸暂停、呼吸窘迫综合征、动脉导管未闭、坏死性小肠结肠炎、院内感染、外周静脉炎、胆汁淤积性肝炎等疾病; 记录住院天数和住院费用。

(2) 实验室指标: 记录住院期间血气分析、血常规、肝肾功能、血清胆红素、电解质、血脂等结果。

(3) 出院标准: 体重大于2000 g, 且无需静

脉营养支持和其他辅助治疗。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 检验; 计数资料以例数表示, 多组间比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入院时一般情况比较

除性别外, 各组早产儿入院时胎龄、出生体重、出生身长及出生头围方面比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。出生后 Apgar 评分、应用 PS、呼吸支持、抗感染、输血、光疗等方面比较差异亦均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 生后 1 周时静脉氨基酸及肠内营养摄入比较

各组早产儿生后 1 周在静脉摄入氨基酸开始时间、开奶时间、肠内蛋白摄入量及非蛋白热卡等方面比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 静脉摄入氨基酸开始剂量及总蛋白摄入量在 3 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各组临床有效性的结果比较

各组早产儿的最大体重下降程度均随氨基酸输注量增加而降低; 恢复出生体重天数、住院达 2000 g 时间、肠道营养达每日 100 kcal/kg 天数以及住院费用均随氨基酸输注量增加而减少; 而头围增长随氨基酸输注量增加而增加 ($P < 0.05$)。见表 3。

氨基酸初始剂量越大, 早产儿生理性体重下降越小, 能以较快速度恢复出生时体重, 并能较早达到较理想体重, 见表 4。

表 1 各组早产儿基本情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男 / 女)	胎龄 (周)	出生体重 (kg)	出生身长 (cm)	出生头围 (cm)
低剂量组	29	19/10	32.2 $\pm$ 2.0	1.62 $\pm$ 0.21	41.5 $\pm$ 2.5	30.3 $\pm$ 2.7
中剂量组	28	20/8	33.0 $\pm$ 2.0	1.68 $\pm$ 0.21	41.7 $\pm$ 2.4	29.4 $\pm$ 1.5
高剂量组	29	15/14	32.8 $\pm$ 1.6	1.65 $\pm$ 0.19	41.6 $\pm$ 2.5	29.7 $\pm$ 2.1
$F(\chi^2)$ 值		(5.628)	1.220	0.587	0.065	1.700
P 值		0.018	0.301	0.558	0.937	0.189

表 2 各组早产儿静脉氨基酸及肠内营养摄入比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	静脉摄入氨基酸 开始时间 (h)	静脉摄入氨基酸 开始剂量 [g/(kg·d)]	开奶时间 (d)	肠内蛋白摄入量 [g/(kg·d)]	总蛋白摄入量 [g/(kg·d)]	非蛋白热卡 [kcal/(kg·d)]
低剂量组	29	15 $\pm$ 4	1.07 $\pm$ 0.71	2.0 $\pm$ 1.3	0.54 $\pm$ 0.12	1.58 $\pm$ 0.15	58 $\pm$ 8
中剂量组	28	16 $\pm$ 4	2.03 $\pm$ 0.10	2.3 $\pm$ 1.6	0.55 $\pm$ 0.09	2.53 $\pm$ 0.11	57 $\pm$ 8
高剂量组	29	16 $\pm$ 3	2.95 $\pm$ 0.10	2.1 $\pm$ 0.4	0.54 $\pm$ 0.10	3.57 $\pm$ 0.09	56 $\pm$ 9
F 值		0.654	1541.59	0.060	0.217	1901.45	0.583
P 值		0.523	<0.001	0.806	0.942	<0.001	0.560

表 3 各组早产儿住院情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	最大体重下降 (g)	头围增长 (cm/周)	恢复出生体重 天数 (d)	肠道营养达 100 kcal/(kg·d) 天数 (d)	住院达 2000 g 时间 (d)	住院费用 (元)
低剂量组	29	109 $\pm$ 36	0.80 $\pm$ 0.16	13 $\pm$ 5	18 $\pm$ 10	28 $\pm$ 13	21 763 $\pm$ 10 560
中剂量组	28	89 $\pm$ 31 ^a	0.91 $\pm$ 0.10 ^a	11 $\pm$ 5	14 $\pm$ 7	23 $\pm$ 12	17 124 $\pm$ 8 648
高剂量组	29	70 $\pm$ 32 ^{a,b}	0.98 $\pm$ 0.09 ^{a,b}	8 $\pm$ 4 ^a	12 $\pm$ 5 ^a	20 $\pm$ 9 ^a	14 322 $\pm$ 7 606 ^a
F 值		10.059	15.149	6.805	3.616	3.337	5.025
P 值		<0.001	<0.001	0.002	0.031	0.040	0.009

注: a 示与低剂量组比较, $P < 0.05$; b 示与中剂量组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 各组早产儿生后 7 d 体重变化 ($\bar{x} \pm s$, kg)

组别	例数	出生	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d
低剂量组	29	1.62 ± 0.21	1.56 ± 0.22	1.51 ± 0.21	1.47 ± 0.22	1.43 ± 0.23	1.43 ± 0.23	1.43 ± 0.22	1.41 ± 0.24
中剂量组	28	1.68 ± 0.21	1.62 ± 0.20	1.57 ± 0.21	1.53 ± 0.21	1.49 ± 0.21	1.51 ± 0.24	1.50 ± 0.22	1.50 ± 0.21
高剂量组	29	1.65 ± 0.19	1.61 ± 0.21	1.58 ± 0.20	1.55 ± 0.22	1.54 ± 0.21	1.54 ± 0.23	1.55 ± 0.23	1.56 ± 0.24 ^a
F 值		0.587	0.548	0.921	1.089	1.647	1.789	2.175	3.055
P 值		0.558	0.580	0.402	0.341	0.199	0.173	0.120	0.049

注: a 示与低剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 各组实验室检查指标比较

比较各组早产儿入院后 7 d 内的总胆红素、直接胆红素、pH 值、碳酸氢盐、肌酐、谷丙转氨酶、谷草转氨酶等指标水平, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 血尿素氮 (BUN) 水平在各组早产儿生后 3 d 内及生后 12 d 时检测差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 仅在生后 7 d 时高剂量组 BUN 水平 (7.3 ± 3.1 mmol/L) 高于中剂量组 (6.3 ± 3.3 mmol/L) 和低剂量组 (5.4 ± 2.3 mmol/L) ($P < 0.05$)。

2.5 各组并发症发生率比较

各组早产儿在败血症、新生儿呼吸窘迫综合征、呼吸暂停、新生儿坏死性小肠结肠炎、院内感染、高血糖、贫血、动脉导管未闭、高胆红素血症、外周静脉炎、胆汁淤积性肝炎等并发症发生率方面比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

3 讨论

早产儿特别是极低出生体重儿出生后由于消化系统发育不成熟, 通过肠道喂养通常不能满足代谢和营养的需求, 因此在生后 1 周的过渡期, 静脉营养是早产儿特别是极低出生体重儿获取能量的重要方法。而出生后如果没有外源性的蛋白质补充, 只给予 10% 葡萄糖 (每日 100 mL/kg), 每天摄入的能量就会低于基础代谢所需, 并且每天蛋白质丢失可达 1~1.5 g, 1 周约丢失 15% 左右的蛋白质。这种丢失发生在器官发育的关键期, 在后期很难弥补^[6]。故对于出生胎龄和出生头围越小、出生体重越低、EUGR 发生率越高的早产儿, 应尽早给予足量热卡和高氨基酸静脉营养, 从而缩短患儿的体重下降时间, 保证生长需要, 减少 EUGR 的发生率^[7]。早产儿每天接受 1.5~2.5 g/kg 的氨基酸即可避免内源性蛋白质分解, 每天接受

3 g/kg, 即可保持与宫内胎儿的蛋白质相近的增长速度^[8]。国内近年来已经有早产儿大剂量应用氨基酸的研究并取得较好的效果^[5,9], 但是早期摄入大量氨基酸是否引起代谢性酸中毒、高氨血症、肾功能损害、高胆红素血症、生长受限、外周静脉炎、胆汁淤积性肝炎等临床并发症的研究尚存分歧。因此, 本次研究在借鉴国外早期使用大剂量氨基酸的临床实验基础上, 对 NICU 住院早产儿的氨基酸使用时间和剂量进行有效性及安全性研究, 为国内早产、低出生体重儿早期使用氨基酸剂量提供临床依据, 为大量早产儿营养研究提供一个补充。

本研究选择高剂量、中剂量、低剂量三组不同氨基酸输注方式, 高剂量组起始剂量为每日 3 g/kg, 峰值达每日 4 g/kg, 结果表明高剂量组体重下降程度较低剂量组减少, 头围增长较低剂量组大, 高剂量组恢复出生时体重天数、体重达到 2000 g 天数、肠道热卡达每日 100 kcal/kg 天数和住院费用均少于低剂量组, 提示早期输注大剂量氨基酸能更好地促进早产儿早期的生长和发育。尤其在早期使用每日 3 g/kg 起始剂量氨基酸输注的早产儿, 生理性体重下降时间明显缩短, 甚至没有出现生理性体重下降, 表明氨基酸初始剂量越大, 其生理性体重下降越小, 每天头围及体重增长越大, 能以较快速度恢复出生时体重, 较早达到较理想体重, 预防 EUGR; 并能缩短肠外营养时间, 增加喂养的耐受性; 同时可以缩短住院时间, 从而减少住院费用。

在早产儿生后第 1 天分别给予高剂量、中剂量和低剂量氨基酸的研究表明, 代谢性酸中毒、血糖、血电解质、肌酐、谷丙转氨酶、谷草转氨酶等指标在生后 7 d 内各组比较差异均无统计学意义。其中随着早期氨基酸用量的增加, 高剂量组 BUN 的浓度也随着增加, 生后 3 d 内 3 组 BUN 水

平无差异, 生后7 d 高剂量组 BUN 水平较低剂量组升高, 而到生后12 d, 3组早产儿 BUN 水平均在正常范围。有研究表明, 该现象可看作是高剂量的氨基酸氧化的结果, 不看作是早产儿氨基酸不耐受的一个标志物, 同时, 上述血 BUN 浓度都在人脐动脉血 BUN 参考值(7.5~14.3 mmol/L)的正常范围内, 早期给予大剂量氨基酸虽然导致尿素氮水平轻度升高, 但对机体不会有损害^[10], 此外, 本研究选择小儿专用的氨基酸, 含有较高的小儿必需氨基酸, 其中组氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、甘氨酸含量较低, 以防止血氨过高, 因此, 在没有肝肾功能损害的早产儿, 早期应用高剂量氨基酸时发生代谢性酸中毒、肾功损害、高胆红素血症概率并没有增加。本次研究采用的静脉营养剂为全合一营养液, 采取外周静脉输注, 在每天液体总量无差异的情况下对营养液的渗透压配置要求较高, 中剂量组及高剂量组早期营养液渗透压常达800~900 mOsm/L, 据观察各组外周静脉炎发生率并无差异, 因此表明, 外周静脉可以耐受短期的高氨基酸全静脉营养。有研究表明早产儿静脉营养总应用时间、氨基酸累计用量、氨基酸每日最高用量等为胆汁淤积性肝炎(PNAC)的危险因素^[11], 但本次研究并未发现各组间有差异性, 可能与生后72 h内尽早建立肠内营养有关, 即使是微量的早期喂养也能通过刺激肠道的神经系统刺激胃肠激素的释放, 结合合理的静脉营养进一步促进胃肠道动力成熟, 从而缩短肠外静脉营养时间, 减少胆汁淤积性肝炎发生。有研究发现积极尽早、尽量高比例肠道营养是降低PNAC的方法之一^[12]。

本次研究表明早期高剂量氨基酸在早产儿静脉营养中的使用可以促进早产儿早期的生长发育,

而高剂量氨基酸的使用对早产儿的神经系统及心血管系统的远期影响仍需进一步进行随访观察。

[参 考 文 献]

- [1] 陈超, 魏克伦, 姚裕家, 等. 早产儿管理指南[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(3): 188-191.
- [2] 蔡威, 汤庆娅, 陶晔璇, 等. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 临床儿科杂志, 2006, 8(5): 692-695.
- [3] American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines[J]. Pediatrics, 2004, 114(3): 874-877.
- [4] 余章斌, 韩树萍, 郭锡熔, 等. 不同剂量氨基酸营养策略在早产儿静脉营养中的循证评价[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(12): 1032-1035.
- [5] 唐子斐, 黄璞, 张蓉, 等. 早产儿早期高剂量输注氨基酸有效性和安全性评价的研究[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 209-215.
- [6] Hay WW, Thureen P. Protein for preterm infants: How much is needed? How much is enough? How much is too much?[J]. Pediatr Neonatol, 2010, 51(4): 198-207.
- [7] 郭明明, 庄思齐, 李易娟. 早产儿宫外发育迟缓及相关因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(12): 1644-1647.
- [8] 吴艳, 钟晓云, 蒋静, 等. 早产儿静脉营养中不同初始剂量氨基酸供给方案研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(2): 616-621.
- [9] Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, et al. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period[J]. Pediatr Res, 2003, 53(1): 24-32.
- [10] te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, et al. Amino acid administration to premature infants directly after birth[J]. J Pediatr, 2005, 147(4): 457-461.
- [11] 李艳华, 王新利. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积综合征的危险因素研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(4): 254-258.
- [12] 冯琪. 新生儿肠道外营养相关性胆汁淤积的危险因素[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 670-673.

(本文编辑: 万静)