

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.12.018

综述

危重症患儿营养支持研究进展

邓婕 综述 钟燕 审校

(南华大学儿科学院 / 湖南省儿童医院儿童保健所, 湖南 长沙 410007)

[摘要] 危重症患儿多处于严重应激状态, 易出现营养不良, 导致机体对疾病的抵抗力和修复力下降, 从而加重患儿病情。对患儿进行合理而有效的营养支持可改善患儿的营养状态, 有利于疾病的预后, 所以对危重症患儿进行营养支持是必要的。该文综述了目前国内外危重症患儿营养支持治疗的研究情况及其临床应用现状, 同时主要介绍了营养支持的方式, 包括肠内营养和肠外营养, 并阐述了早期肠内营养、免疫肠内营养及补充肠外营养等新型营养支持方法, 以期更好地为危重症患儿的营养支持提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(12): 1075-1078]

[关键词] 危重症; 营养支持; 营养不良; 儿童

Research advances in nutritional support for critically ill children

DENG Jie, ZHONG Yan. Pediatric Academy, University of South China/Institute of Children's Healthcare, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Zhong Y, Email: zhongyan@163.com)

Abstract: Most critically ill children are in a state of serious stress and tend to develop malnutrition, which may reduce the body's ability to fight against diseases and repair damaged tissues and thus aggravate their conditions. Reasonable and effective nutritional support for critically ill children can improve their nutritional status and prognosis, and so it is necessary to offer nutritional support for critically ill children. This article reviews the research on nutritional support for critically ill children and the current status of clinical application. It also introduces the main methods for nutritional support, including enteral nutrition and parenteral nutrition, and elaborates on the new methods for nutritional support, such as early enteral nutrition, enteral immunonutrition, and supplementary parenteral nutrition, in order to provide a reference for nutritional support for critically ill children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(12): 1075-1078]

Key words: Critical illness; Nutritional support; Malnutrition; Child

既往针对危重症患儿的治疗, 重点在于多脏器功能的支持治疗, 但由于在危重疾病状态下, 机体作为一个复杂整体, 要想得到疾病状态的改善, 对单一脏器功能的支持并不能达到最佳的治疗效果。越来越多的研究证实, 胃肠道功能在危重疾病状态下发挥着重要影响^[1]。危重疾病状态下的机体本身处于高耗能状态, 对营养物质的需求较非疾病状态下将显著提高, 此时的营养供应方式和成分对机体营养状态的影响显著, 合适的营

养供给方式和成分能够显著改善机体的营养状态, 进一步满足危重疾病状态下高耗能的需要, 为疾病的恢复提供基础条件。关注危重症患儿的营养支持, 能够为此类患儿的治疗提供帮助, 改善疾病的预后。本文拟对国内外关于危重症患儿营养支持的相关研究进行综述, 旨在提高广大儿科医疗工作者对此类患儿营养支持的关注, 改善危重症患儿预后。

[收稿日期] 2018-08-02; [接受日期] 2018-11-06

[基金项目] 十二五国家科技支撑计划项目(2012BAI04B01)。

[作者简介] 邓婕, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 钟燕, 女, 主任医师。

1 危重症患儿营养及营养支持的特点

危重症患儿往往处于较激烈的应激状态,机体会发生一系列的神经内分泌改变,临床主要体现为负氮及负能量平衡^[2-3]。此时肠道上皮细胞因为缺血缺氧而坏死脱落,极大地损害了肠道的免疫屏障功能,加上各种细胞和体液免疫因子的减少,故危重症患儿常存在免疫功能障碍^[4]。同时由于儿童处于生长发育阶段,因而有别于成人,对代谢应激耐受性差,加上儿童体内营养物质储存量少、体重与重要器官(脑、肝、心、肾)的重量之比低、基础代谢率高,所以临床上危重症患儿营养不良的发生率较高。有相关研究显示^[5],在儿童重症监护病房的患儿中营养不良的患病率为21.9%,且营养不良患儿死亡危险评分、机械通气使用率均高于营养正常儿童,故营养不良是发病和死亡的危险因素,影响疾病的转归及预后。因此制订合理的营养支持治疗方案不光能够改善患儿的营养状况,而且可以改善疾病的长期预后。

从20世纪60年代开始,由Dudrick开创了腔静脉置管输注全营养混合液以来,营养支持治疗已逐渐广泛应用于临床。如今的营养支持并不只是改进危重症患者的营养状况,其作用已经拓展至调节应激状态下的免疫、炎症、高分解代谢和内分泌状态,保护及改善器官功能,实现由“营养支持”向“营养治疗”的转换^[6]。

营养支持的质量依赖于合理营养供给,然而目前临床上对危重症患儿进行准确的能量需求评估并提供合理的营养支持治疗仍较为困难。国内一份对156例进行机械通气的危重症患者的调查表明,存在过度能量供给或供给不足的患儿超过一半^[7],国外Briassoulis等^[8]等调查了37例机械通气患儿的研究表示,营养供给状态处于异常的患儿占78.4%。这可能与危重症患儿能量和蛋白质的预测需求,医师处方和实际传递之间存在着差异有关^[9]。既往多根据预测方程、临床状态来经验性估算能量代谢,此种营养支持方式容易出现过度能量供给或供给不足。

美国危重症协会(SCCM)和美国肠外与肠内营养学会(ASPEN)共同发布的2017年版针对危重症患儿营养支持治疗的临床指南(简称2017版指南)提出,如果可能的话,建议采用间接测热

法(indirect calorimetry, IC)进行能量消耗监测,并以此来评估能量供给量^[10]。虽然由于人员的配置和成本,设备的复杂和可用性等原因,间接量热仪的标准使用受到限制,但是随着商用设备的精确度不断提高,测量变得更加易于执行和可靠。优化测量技术可以使这更加可行,并减少依赖不精确方程的需求,提供适当的能量需求,对不同年龄、病情的患儿可个体化给予营养支持^[11]。故IC被认为是评估危重症患儿能量需求的金标准^[12]。但是目前还不清楚能够使用IC测量能量消耗的PICU患儿天数的比例,有研究显示^[13]对于6个月及以下的婴儿,只有29%的日子符合标准,24个月及以下的儿童仍然只有40%的患者日子符合标准。这些数据代表了目前评估危重症患儿能量需求建议的可行性仍有限,未来的研究需要改进预测和测量不符合现行IC标准的危重症患儿的能量需求的方法。

此外,既往由于缺少系统的管治方案,大部分患者未能获得最佳的营养支持治疗^[14]。合理的营养支持应满足不同疾病及代谢状态下危重症患儿的所需热量,故目前提倡个体化营养支持管理,即由专业营养团队分别确定适应症、禁忌症及治疗目标后再进行营养支持,并跟踪进行有效的疗效评估,将有助于更加规范营养支持治疗的临床应用^[15]。因为个体化营养支持管理依据不同患者病情确定不同的营养成分及营养供给量,并严密监测营养支持治疗过程的施行,既避免了过高营养供给致使的脏器功能损害和内环境紊乱,同时,又避免了长期过低营养摄入导致的营养不良^[16]。所以个体化营养支持管理有助于解决营养支持存在的不合理问题,提高营养支持的质量,有效改善危重症患者营养状况。

2 危重症患儿早期肠内营养支持

目前应用于临床的营养支持治疗方式有两种形式:肠内营养(enteral nutrition, EN)和肠外营养(parenteral nutrition, PN)。选择何种营养支持方式取决于患儿的肠道功能,包含肠动力及肠黏膜屏障功能是不是存在,肠道的长度是否足够。EN是将人体代谢所需的营养基质及其他各种营养素经口或鼻腔用管饲供给的方式进行营养支持,

这与人体胃肠道的生理相符,能够刺激胃肠道的分泌,保护肠黏膜屏障,减少肠道细菌移位及慢性胆汁淤积的风险^[17],是目前人们普遍认为的一种经济、有效、安全的营养支持方式。早期肠内营养支持(early enteral nutrition, EEN)是患儿降低住院病死率、缩短机械通气时间和ICU住院时间的保护因素^[18]。在几项研究和指南中都有推荐:当胃肠道功能恢复后,应早期应用肠内营养,即EEN是营养支持的首选模式^[19-20]。

国内黄业清等^[21]的研究表明24~48 h内予以EN,可提高肠内营养成功率,减少肠内营养相关并发症;国外Kawasaki等^[22]的一项研究证实,EEN可以降低患者病死率并缩短住院时间,分析以上可能原因是EEN有助于维持肠黏膜细胞结构和功能的完整性,刺激胃肠道的各种酶、激素及分泌性免疫球蛋白等免疫物质分泌,可明显改善机体的细胞免疫和体液免疫功能,减少热量贮备和组织的丧失,纠正危重患者的负氮平衡,对减轻继发性损害有着重要意义。然而目前临床上关于EEN开始应用的时机依旧有争议,尤其是对于机械通气的危重患者来说,EEN易引起胃潴留,导致腹胀、反流、误吸等耐受不佳的表现,Kogo等^[23]的一项研究表明,肠内营养与无创通气患者的气道并发症风险增加相关。同时EEN最佳的供给量也在变化,既往认为EEN应提供目标能量的50%~65%,近来国际上最新的研究显示机械通气患儿EEN的能量供给大于目标值的2/3时,其60 d的病死率明显下降^[24-25],但是受多因素的影响,EEN的需求量在患者住院期间会不断变化,所以在危重患儿中提供最佳EEN支持仍然具有挑战性^[26]。

3 危重患儿免疫EN的意义

近来EN支持逐步进展为免疫EN,免疫EN是在标准EN的基础上增添含特殊营养物质的免疫增强剂。目前常见的特殊营养物质有谷氨酰胺、精氨酸、 ω -3多不饱和脂肪酸及核苷酸等,有国外资料表明^[27]增添谷氨酰胺、精氨酸等常见特殊营养物质,能以特定的方式刺激免疫细胞,加强机体免疫应答功能,减轻有害的或过度的炎症反应,调控免疫细胞因子的产生和释放,维持正常适度的免疫反应。有研究证实^[28-29],免疫EN不仅可以

提高患者免疫功能,促进器官功能恢复,还可以满足患者的营养需求、维持氮平衡状态,提高疗效,对预防疾病恶化、促进病人康复尤为重要。Moore等^[30]发现免疫EN比普通EN治疗能更有效保护肠黏膜屏障,降低感染发生率,最终达到促进疾病恢复和降低住院时间的目的。但是随着近年对免疫营养研究的深入,发现免疫EN并不能缩短机械通气时间,甚至有报道指出接受谷氨酰胺治疗患儿的总病死率会升高,对危重症患儿的预后无利^[31-32],故2017版指南已不推荐危重症患儿使用免疫EN。

4 危重症患儿PN时机的把握

PN是指在患者存在肠内喂养障碍时将其所需的营养物质通过静脉输入的营养支持方式,PN是一种拯救生命的疗法,曾作为危重症患儿营养支持的主要手段,可防止因肠道蠕动动力不足或使用EN引起的肠内容物淤积,肠道菌群移位,甚至肠梗阻的情况发生。当EN不足或无法耐受EN时,需予以PN支持^[33]。

既往认为,早期PN可以很快补充营养物质,达到营养目标,改善危重患儿营养状况,世界上绝大多数PICU亦倾向于早期(入院48 h内)即开始PN^[34],不足的是早期PN由于缺乏食物对消化道的刺激,易导致肠黏膜萎缩、肠道功能异常及肠道微生物紊乱,国外就有一项研究,调查了儿童重症监护病房(PICU)1440名危重症患儿,发现接受晚期PN(住院1周后提供)患儿的预后优于接受早期PN患儿^[35]。当然现有一些研究表示可以改善以上不足,如添加胆汁酸能够预防PN导致的肠黏膜损伤以及肠道微生物多样性降低^[36]、添加外源胰高血糖素样肽(GLP-2)可减少PN相关的肠萎缩并改善组织抗氧化能力^[37]。但是EN更符合人体的胃肠道生理,在维护肠道的结构和功能、阻止细菌移位、调节免疫等方面仍然是存在明显的优势。所以,最佳的PN时机尚未确定,但是目前倾向于晚期开始。

4.1 PN的并发症

与其他营养支持方式相比,PN,尤其是长期PN,有较高的并发症,严重者甚至可危及患者生命^[38]。PN的并发症可概括为感染性并发症、技术

性并发症和代谢性并发症。感染性并发症多与输液及导管护理未注意无菌操作有关,致病菌进入人体可引起严重的脓毒症、脓毒症休克、导管相关血流感染(catheter related bloodstream infections, CRBSI)等危及生命的并发症,有研究表明儿童CRBSI的发病率达每1000导管日0.5~2.8,新生儿每1000导管日0.6~2.5,严重影响了危重患儿的预后^[39-40]。鉴于此类并发症发病率较高且多危及生命,现有较多研究以降低此类并发症,如国外报道,进行家庭PN的患者预防性应用70%乙醇封管,可有效降低CRBSI的发生,同时此种预防措施是安全的^[41-42]。Hulshof等^[43]在索菲亚儿童医院引入了taurolidine(一种导管),证实了其也可降低CRBSI的发生。技术性并发症多与PN置管操作不当有关,常见有气胸、血管等损伤、空气栓塞、导管性并发症、静脉炎等。代谢性并发症多与治疗方案欠妥当或未及时纠正,对病情的动态监测不够有关,如低血糖、高血糖、高渗性非酮症性昏迷、电解质紊乱、高甘油三酯血症、胆汁淤积、肾前性氮质血症等。因此,实施PN时应定期监测,包括每天观测患儿神志变化,注意有无发热、脱水及胃肠道反应,记录24h出入量,监测血糖、电解质、肝肾功能等。发现问题及时处理,可有效避免相关并发症。当然,在减少代谢性并发症上目前有一些新的策略,如在出现中度高甘油三酯血症代谢性并发症的患者中,用多源油基脂肪乳剂替代橄榄油基脂肪乳剂可使甘油三酯血症值下降,这不仅可以不影响肝脏,而且可以保持卡路里摄入量和改善营养参数^[44]。

4.2 补充肠外营养

补充肠外营养(supplemental parenteral nutrition, SPN)是指早期实施EN,EN不足部分由PN补充,直到EN达到目标量^[45]。研究显示^[46-47],实施EN的患者早期热量达标率仅能达到目标热量的52%~56%,单独的EN支持往往不能为高分解状态下的患儿提供足够的能量和营养,常常会导致蛋白质和能量摄入不足。欧洲肠内与肠外营养学会的重症监护室指南中指出,当单独EN支持治疗不能满足患者营养需求时,建议额外补充PN,此种营养支持方式提供了更准确的能量和蛋白质,可减少因营养摄入不足而导致骨骼肌特别是膈肌的代谢,有助于保持呼吸肌肌力,缩短机械通气

时间^[48]。Ridley等^[49]的研究表示患者在ICU入院后48~72h开始SPN支持治疗,将增加患者的能量摄入。但是SPN支持治疗的时机及如何确定营养需求量当前还存在争议,这就需要后续更多的研究来明确。

[参 考 文 献]

- [1] Reintam A, Parm P, Redlich U, et al. Gastrointestinal failure in intensive care: a retrospective clinical study in three different intensive care units in Germany and Estonia[J]. BMC Gastroenterol, 2006, 6: 19.
- [2] 汤大明, 张红金, 陈德昌. 危重病患者全身应激对机体内环境的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(12): 753-755.
- [3] 徐嘉昌, 李萌. 危重症患儿应激状态下血糖、胰岛素、C肽的变化及检验意义[J]. 临床荟萃, 2006, 21(18): 1357-1358.
- [4] 朱全伟, 张泓. 早期肠内营养对危重症患者免疫状态的影响[J]. 中国急救医学, 2016, 36(8): 736-739.
- [5] 张哲哲, 钱素云, 祝益民. 儿童加强监护病房患儿营养状况的调查[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(6): 597-601.
- [6] Blackburn GL, Wollner S, Bistrian BR. Nutrition support in the intensive care unit: an evolving science[J]. Arch Surg, 2010, 145(6): 533-538.
- [7] 陈运旺, 梁振明, 马燕琳. 住院危重机械通气儿童的能量代谢及供给状况研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(26): 3685-3687.
- [8] Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson AE. Energy expenditure in critically ill children[J]. Crit Care Med, 2000, 28(4): 1166-1172.
- [9] Moreno YM, Hauschild DB, Barbosa E, et al. Problems with optimal energy and protein delivery in the pediatric intensive care unit[J]. Nutr Clin Pract, 2016, 31(5): 673-680.
- [10] Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition[J]. Pediatr Crit Care Med, 2017, 18(7): 675-715.
- [11] Wong JJ, Ong C, Han WM, et al. Survey of contemporary feeding practices in critically ill children in the Asia-Pacific and the Middle East[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2016, 25(1): 118-125.
- [12] Dokken M, Rust En T, Stubhaug A. Indirect calorimetry reveals that better monitoring of nutrition therapy in pediatric intensive care is needed[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015, 39(3): 344-352.
- [13] Beggs MR, Garcia Guerra G, Larsen BMK. Do PICU patients meet technical criteria for performing indirect calorimetry?[J]. Clin Nutr ESPEN, 2016, 15: 80-84.
- [14] 龙训辉, 陈健, 李国晖. 营养支持管理在机械通气患者中的临床应用[J]. 河北医学, 2015, 21(10): 1591-1594.
- [15] Cook D, Arabi Y. The route of early nutrition in critical illness[J]. N Engl J Med, 2014, 371(18): 1748-1749.
- [16] Wischmeyer PE. The evolution of nutrition in critical care: how much, how soon[J]. Crit Care, 2013, 17(1): 717-722.
- [17] Adaba F, Uppara M, Iqbal F, et al. Chronic cholestasis in patients on parenteral nutrition: the influence of restoring bowel

- continuity after mesenteric infarction[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2016, 70(2): 189-193.
- [18] 胡鸿宇, 叶立刚, 戚建巨, 等. 危重症患者营养治疗与预后的关系[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(12): 1321-1324.
- [19] Lee JH, Rogers E, Chor YK, et al. Optimal nutrition therapy in paediatric critical care in the Asia-Pacific and Middle East: a consensus[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2016, 25(4): 676-696.
- [20] Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care[J]. *Clin Nutr*, 2009, 28(4): 387-400.
- [21] 黄业清, 甘斌, 翁羨吾, 等. 内科机械通气患者肠内营养支持时机的探讨[J]. *广西医科大学学报*, 2012, 29(4): 575-576.
- [22] Kawasaki N, Suzuki Y, Nakayoshi T, et al. Early postoperative enteral nutrition is useful for recovering gastrointestinal motility and maintaining the nutritional status[J]. *Surg Today*, 2009, 39(3): 225-230.
- [23] Kogo M, Nagata K, Morimoto T, et al. Enteral nutrition is a risk factor for airway complications in subjects undergoing noninvasive ventilation for acute respiratory failure[J]. *Respir Care*, 2017, 62(4): 459-467.
- [24] Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children—an international multicenter cohort study[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(7): 2204-2211.
- [25] Mehta NM, Bechard LJ, Zurakowski D, et al. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(1): 199-206.
- [26] Mara J, Gentles E, Alfheaid HA, et al. An evaluation of enteral nutrition practices and nutritional provision in children during the entire length of stay in critical care[J]. *BMC Pediatr*, 2014, 14: 186.
- [27] Wernerman J. Feeding the gut: how, when and with what—the metabolic issue[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(2): 196-201.
- [28] 闫秀峰. 免疫肠内营养对神经内科重症患者营养及免疫功能指标的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(7): 55-57.
- [29] 宋歌, 吕月涛, 狄林林, 等. 免疫肠内营养对重症肺炎病人肠黏膜屏障及免疫功能的影响[J]. *肠外与肠内营养*, 2017, 24(2): 86-89.
- [30] Moore FA, Moore EE, Kudsk KA, et al. Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding[J]. *J Trauma*, 1994, 37(4): 607-615.
- [31] Mulherin DW, Sacks GS. Uncertainty about the safety of supplemental glutamine: an editorial on "a randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients"[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2015, 4(1): 76-79.
- [32] Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury[J]. *JAMA*, 2011, 306(14): 1574-1581.
- [33] Bartkowska-Śniatkowska A, Zielińska M, Świder M, et al. Nutritional therapy in paediatric intensive care units: a consensus statement of the Section of Paediatric Anaesthesia and Intensive Therapy the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Polish Society of Neonatology and Polish Society for[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(4): 267-283.
- [34] Kerklaan D, Fizez T, Mehta NM, et al. Worldwide survey of nutritional practices in PICUs[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(1): 10-18.
- [35] Fizez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(12): 1111-1122.
- [36] Jain AK, Sharma A, Arora S, et al. Preserved gut microbial diversity accompanies upregulation of TGR5 and hepatobiliary transporters in bile acid-treated animals receiving parenteral nutrition[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41(2): 198-207.
- [37] Lei Q, Bi J, Wang X, et al. GLP-2 prevents intestinal mucosal atrophy and improves tissue antioxidant capacity in a mouse model of total parenteral nutrition[J]. *Nutrients*, 2016, 8(1): 1-13.
- [38] Wyer N. Parenteral nutrition: indications and safe management[J]. *Br J Community Nurs*, 2017, 22(Sup7): S22-S28.
- [39] Chesshyre E, Goff Z, Bowen A, et al. The prevention, diagnosis and management of central venous line infections in children[J]. *J Infect*, 2015, 71(Suppl 1): 59-75.
- [40] Choi SJ, Lee KJ, Choi JS, et al. Poor prognostic factors in patients with parenteral nutrition-dependent pediatric intestinal failure[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2016, 19(1): 44-53.
- [41] Kawano T, Kaji T, Onishi S, et al. Efficacy of ethanol locks to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections for home parenteral nutrition pediatric patients: comparison of therapeutic treatment with prophylactic treatment[J]. *Pediatr Surg Int*, 2016, 32(9): 863-867.
- [42] Duesing LA, Fawley JA, Wagner AJ. Central venous access in the pediatric population with emphasis on complications and prevention strategies[J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(4): 490-501.
- [43] Hulshof EC, Hanff LM, Olieman J, et al. Taurolidine in pediatric home parenteral nutrition patients[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(2): 233-235.
- [44] Mateu-de Antonio J, Florit-Sureda M. New strategy to reduce hypertriglyceridemia during parenteral nutrition while maintaining energy intake[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(5): 705-712.
- [45] Wischmeyer PE, Heyland DK. The future of critical care nutrition therapy[J]. *Crit Care Clin*, 2010, 26(3): 433-441.
- [46] Nguyen NQ, Fraser RJ, Chapman M, et al. Fasting and nutrient stimulated plasma peptide-yy levels are elevated in critical illness and associated with feed intolerance: an observational controlled study[J]. *Crit Care*, 2006, 10(6): R175.
- [47] Genton L, Dupertuis YM, Romand JA, et al. Higher calorie prescription improves nutrient delivery during the first 5 days of enteral nutrition[J]. *Clin Nutr*, 2004, 23(3): 307-315.
- [48] Daniel Martin A, Smith BK, Gabrielli A. Mechanical ventilation, diaphragm weakness and weaning: a rehabilitation perspective[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 189(2): 377-383.
- [49] Ridley EJ, Davies AR, Parke R. Supplemental parenteral nutrition in critically ill patients a study protocol for a phase II randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2015, 16: 587.