

营养支持治疗在慢性危重症治疗中的作用

肖春红 张再重 宋京翔 王烈

解放军联勤保障部队第九〇〇医院(厦门大学附属东方医院,福建医科大学

福总临床医学院)普通外科,福州 350025

通信作者:王烈,Email:fzptwk@163.com,电话:0591-22859770



扫码阅读电子版



王烈

【摘要】 慢性危重症(CCI)是指虽经重症监护度过急性期生存下来,但器官功能障碍持续存在,由此进入持续依赖生命支持系统的慢性期,仍需长时间滞留重症监护室(ICU)的一类危重症患者。持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS)是 CCI 的主要病理生理学特征,三者相互影响从而形成恶性循环,导致不良预后。营养支持治疗是 CCI 综合治疗手段中的关键一环,条件允许情况下尽早启动肠内营养(EN),如无法实施 EN 则暂时性或过渡性使用肠外营养(PN),并适时开始渐进性添加 EN,同时逐渐减少 PN 用量,当 EN 可满足患者 60% 以上能量和蛋白质需求时,可考虑停止 PN。CCI 营养支持治疗的主要策略和作用在于:强化高蛋白供给,纠正负氮平衡和抑制分解代谢,选择支链氨基酸促进合成代谢,使用免疫调节剂(精氨酸、 $\omega 3$ 多不饱和脂肪酸)改善免疫抑制和炎症反应,补充微量营养素(维生素和微量元素)对抗其摄入减少和消耗增加,添加益生菌维护肠道微生态平衡。合理的营养支持治疗不但可以改善 CCI 患者营养不良,而且有助于减少并发症,进而加快康复、改善预后,缩短 ICU 住院时间,甚至降低病死率。

【关键词】 营养支持治疗; 慢性危重症; 持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征

基金项目: 全军后勤科研项目(CNJ16J005、CNJ15J004); 原南京军区医学科技创新项目(14ZX25、13ZX29); 福建省自然科学基金面上项目(2017J01215、2017J01216); 原南京军区福州总医院创新团队课题(2014CXTD04)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.11.003

Nutritional support therapy during treatment of chronic critical illness

Xiao Chunhong, Zhang Zaizhong, Song Jingxiang, Wang Lie

Department of General Surgery, The 900th Hospital, The Joint Logistics Support Force of Chinese PLA (Affiliated Dongfang Hospital of Xiamen University, Fuzhou General Hospital of

Fujian Medical University), Fuzhou 350025, China

Corresponding author: Wang Lie, Email:fzptwk@163.com, Tel: 0591-22859770

【Abstract】 Chronic critical illness (CCI) refers to a group of critically ill patients who survive the acute phase of intensive care, but with persistent organ dysfunction, thus entering a chronic period of continuous dependence on life support system, and still need to stay in intensive care unit (ICU) for a long time. Persistent inflammatory response - immunosuppression - catabolic syndrome (PICS) is the main pathophysiological feature of CCI. Three factors interact to form a vicious circle, leading to poor prognosis. Nutritional support therapy is a key link in the comprehensive treatment of CCI. Enteral nutrition (EN) should be started as soon as possible if conditions permit. If EN can not be implemented, temporary or transitional parenteral nutrition (PN) should be used, and EN should be added gradually in time. At the same time, the amount of PN should be gradually reduced. When EN meets more than 60% of patients' energy and protein requirements, PN can be considered to be discontinued. The main strategies and functions of CCI nutritional support therapy are as follows: strengthening high protein supply to correct negative nitrogen balance and inhibit catabolism, selecting branched chain amino acids (BCAA) to promote anabolism, using immunomodulators (arginine, $\omega 3$ polyunsaturated fatty acids) to improve immune suppression and inflammatory response, supplementing micronutrients (vitamins and trace elements) to counteract the decrease in intake and the increase in consumption, and adding probiotics to maintain the intestinal microecological balance, and so on. Reasonable nutritional support therapy not only improve malnutrition of CCI patients, but also help to reduce complications, thus speeding up rehabilitation, improving prognosis, shortening ICU hospitalization time, and even reducing mortality.

【Key words】 Nutritional support therapy; Chronic critical illness; Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome

Fund program: Military Logistics Research Projects of PLA (CNJ16J005,CNJ15J004); Medical Science and Technology Innovation Project of Former Nanjing Military Region (14ZX25, 13ZX29); Project of Fujian Natural Science Foundation (2017J01215, 2017J01216); Project of Innovation Team of Fuzhou General Hospital of Former Nanjing Military Region (2014CXTD04)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.11.003

慢性危重症(chronic critical illness, CCI; 简称慢重症),是指虽经重症监护度过急性期幸存下来,但器官功能障碍持续存在,由此进入持续依赖生命支持系统的慢性期,且仍需长时间滞留重症监护室(intensive care unit, ICU)的一类危重症患者,或者将CCI视为危重症发展转归过程中的一个特定阶段可能更加合理^[1]。当前国内外在CCI具体诊断标准上尚未形成统一认识。一般将CCI界定为需要长期滞留ICU进行生命支持的一类危重症患者,但是在具体滞留时间上仍存一定争议。起初,CCI被定义为:入住ICU持续21 d以上,且每天至少需要6 h机械通气或需要气管切开的患者^[2]。随后,有学者将CCI定义为ICU住院时间超过8 d,且存在以下5种情况之一者:(1)持续不间断性机械通气长达96 h以上;(2)气管切开;(3)脓毒症或其他严重感染;(4)复杂伤口;(5)多器官功能障碍、缺血性脑卒中、脑出血或创伤性颅脑损伤^[3]。近来,也有学者将CCI界定为存在持续性器官功能障碍、且入住ICU长达14 d以上的危重症患者^[4-5]。

CCI患者通常存在过度炎症反应、免疫抑制和相互关联的一系列多器官(系统)功能紊乱,如呼吸(长期机械通气)、代谢(恶病质、应激性高血糖)、内分泌(神经内分泌功能障碍、骨质过度吸收和维生素D缺乏)、易发感染(免疫功能不全、伤口愈合不良)和精神神经(神经认知功能障碍、危重病性多发性神经病与肌病、抑郁症)系统众多问题。长期机体内环境紊乱和持续性功能障碍,进而导致免疫抑制,即持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome, PICS)。PICS是大多数CCI的主要病理生理学特征,持续炎症反应、免疫抑制和高分解代谢三者相互影响从而形成恶性循环,引起肌肉萎缩、营养不良、神经内分泌失调和康复能力下降,容易并发压力性损伤、伤口愈合不良、反复院内感染和严重溃疡,进而住院时间延长,病死

率增加,导致不良预后^[6]。目前,骨髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)蓄积理论被认为是CCI患者体内PICS发生机制的有力阐释。研究发现,MDSC蓄积与CCI患者不良预后相关,早期蓄积预示患者早期死亡率升高,持续性蓄积预示ICU住院时间延长;持续性蓄积是CCI患者发生院内感染和出院后不良结局的独立预测因子^[7-8]。

CCI的治疗临床上涉及到多学科团队协作下的一系列综合防治措施,其中营养支持治疗是CCI综合治疗手段中必不可少、且尤为关键的一环。营养支持治疗的意义不仅仅在于供给CCI患者每日需求的营养素,以纠正患者已经存在的营养不良状况;更重要的是,其还可发挥调节分解和合成代谢紊乱、抑制炎症反应和调节免疫功能的作用,维护机体组织器官正常结构和功能,增强机体对疾病的防御和抵抗能力,对CCI的转归和预后起到积极影响^[9]。

一、营养支持途径和总体原则

在患者能进食的情况下,经口进食优于肠内营养(enteral nutrition, EN)或肠外营养(parenteral nutrition, PN)支持治疗。但实际临床中,很多CCI患者无法经口进食,此时EN是营养支持的首选途径,在条件允许情况下应尽早启动,且宜选择连续性输注而非间断性输注。无法实施EN时,暂时性或过渡性使用PN,并适时开始渐进性添加EN,同时逐渐减少PN用量,当EN可满足患者60%以上能量和蛋白质需求时,可考虑停止PN。为避免过度喂养,EN和PN均应逐渐(3~7 d)实现供给目标量^[10-12]。

1. EN: EN主要分为经胃和经空肠途径,可通过鼻胃(肠)管、经皮内镜下胃(空肠)造口术、术中胃(空肠)造口术或肠造口等方式实施,对于反流误吸风险较低、耐受性好的患者可选择经胃途径,而反流误吸风险高、耐受性差的患者应选择经空肠途径。由于CCI患者通常需要较长时间的营养支持治疗,更适宜选择空肠置管途径,如外科患者可于术中行空肠造口术放置肠内营养管,内科患者可行经皮内镜下空肠造口术^[9]。EN可通过促进肠道黏膜灌注、恢复肠道蠕动和改善肠黏膜通透性等方式,有效维护肠黏膜屏障结构和功能的完整性。免疫屏障是肠黏膜屏障中的重要组成部分,EN还可调节肠道免疫功能,有助于改善CCI患者免疫抑制状态。人体肠道黏膜中富含的大量淋巴组织,机体内70%的免疫球蛋白A由其分泌产生,EN有助于维护肠道

黏膜内淋巴组织的正常免疫功能。因此,早期 EN 在减轻 CCI 患者高分解代谢、免疫抑制、炎症反应乃至防治继发感染方面发挥重要作用。

2. PN:PN 实施途径有经中心静脉和经外周静脉两种,CCI 患者通常需要提供完整、充分且时间较长的营养供给,故宜选前者。经中心静脉途径分为从经锁骨下静脉、经颈内静脉、经股静脉和经外周中心静脉导管径路,其中锁骨下静脉感染和血栓并发症发生率最低,适宜首选^[9]。另外,CCI 患者通常全身存在多种供给性、监测性、排出性管道,进行营养支持治疗时,需要充分优化各个导管的置管、固定和摆放位置,确保各个导管之间互不干扰,并最大限度为后续救治操作提供便利。

3. 营养供给原则:CCI 患者的碳水化合物供给在应激期应遵循“允许性低热量”原则,降低非蛋白质热量中葡萄糖的补充,葡萄糖与脂肪比例保持在 60:40~50:50 之间;重视非糖尿病 CCI 患者应激性高血糖的强化胰岛素治疗,可能有助于改善此类患者预后^[13];在应激与代谢状态稳定后,能量供给量适当增加至 125.5~146.4 kJ·kg⁻¹·d⁻¹。脂肪补充量一般为非蛋白质热量的 40%~50%,宜选择结构脂肪乳剂,以减少对肝功能的影响。蛋白质供给量一般建议 >1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,必需氨基酸和非必需氨基酸比例 1:1~1:3 之间^[9]。对于不同疾病类型患者,营养支持治疗时应注意以下几点。(1)肾功能衰竭和肾脏替代治疗患者:透析治疗可导致营养素丢失,另外含糖透析液增加额外糖负荷,因此应额外补充丢失的营养素,尤其蛋白质供给量应更高,最高可达 2.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,并强化血糖监测和控制。(2)肝功能衰竭患者:适当增加支链氨基酸供给,降低芳香族氨基酸的比例,以改善肝脏蛋白合成,减少分解代谢,减轻肝性脑病。(3)呼吸衰竭患者:EN 过程中应采取充分措施避免反流和误吸,避免过度喂养,使用低容量、高能量的配方,添加鱼油和抗氧化剂降低肺血管阻力与通透性,改善肺功能。尤其应严密监测血磷水平,适时补充。(4)心功能不全患者:宜选择热量密度高的营养配方,适当增加碳水化合物比例,密切监测心脏功能^[10-12]。

二、补充高蛋白纠正负氮平衡和抑制分解代谢

以往国际上各大营养指南推荐,危重症患者早期蛋白质摄入量应 ≥1.2 g·kg⁻¹·d⁻¹,但近年来对危重症患者蛋白质供给量较前有所增加^[10-12]。尽管目前尚无专门针对 CCI 患者最佳蛋白质供给量的研

究报道,但是恶病质、肌少症、慢性消耗性疾病患者的代谢改变与 CCI、尤其伴有 PICS 的患者相似,临床上可参照恶病质等患者蛋白质供给量。研究发现,晚期癌症患者蛋白质摄入量与合成代谢之间存在线性正相关,即蛋白质摄入量越高、患者合成代谢越旺盛,因此支持癌症患者蛋白质摄入量应至少在 1.2~2.0 g·kg⁻¹·d⁻¹^[14]。慢性炎症相关恶病质导致肌萎缩患者,有研究证据推荐其蛋白质摄入量应达到 1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹^[15]。关于存在持续性分解代谢的烧伤患者的研究数据显示,早期高蛋白供给可降低病死率和菌血症发生率,提高存活率^[16]。基于此,有学者提出,应予严重烧伤患者提供 2.0 g·kg⁻¹·d⁻¹ 蛋白质,以补偿机体严重应激状态下以骨骼肌为主的大量蛋白质分解丢失^[6]。而在肌少症、恶病质和慢性消耗性疾病中其蛋白质供给量通常建议 >1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,并结合抗阻运动、补充亮氨酸和肌酸以提高合成代谢。由于 CCI 患者同样处于高分解代谢状态,一般认为应给予蛋白质供给量至少 1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,以纠正负氮平衡和对抗高分解代谢状态^[17]。

三、使用支链氨基酸促进合成代谢

促合成代谢和抗分解代谢药物(如生长激素、强化胰岛素治疗、氧甲氢龙、普萘洛尔等)以及抗阻运动已被证实可以缓解 PICS 患者持续高分解代谢状态,增加瘦肌肉质量和强度,并促进康复。一些研究显示,补充支链氨基酸(branched-chain amino acid, BCAA)具有抑制分解代谢、促进合成代谢的作用。有研究表明,外科患者使用 BCAA 强化的 PN 可以提高血浆中 BCAA 和精氨酸水平、改善内脏蛋白水平指标(血清前白蛋白)、促进氮平衡和增加淋巴细胞计数,显著增强患者营养状况,但未见病死率方面的改善^[6]。众所周知,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路在物质代谢和蛋白质合成中发挥重要作用^[18]。现已证实,亮氨酸可以通过与 mTOR 受体结合进而发挥增强蛋白合成、抑制蛋白分解的作用。然而,对于严重感染和脓毒症患者,体内 mTOR 水平下调,补充支链氨基酸可能将无法通过 mTOR 途径发挥促合成代谢作用。但是,目前补充 BCAA 来促进合成代谢的研究主要集中于肌少症、恶病质等患者,基于 PICS 患者代谢改变与之相似,不少学者推测使用 BCAA 有望使 CCI 患者的蛋白合成代谢增强^[19]。

四、免疫调节剂改善免疫抑制和炎症反应

精氨酸是一种条件性必需氨基酸,对维持 T 细

胞功能和促进伤口愈合具有重要作用。在严重应激(败血症、创伤等)情况下,内源性精氨酸因消耗而不足,需要外源性补充以恢复免疫系统功能。精氨酸也是一氧化氮的主要前体,可以增强蛋白质合成代谢、促进伤口愈合。由于 PICS 患者处于低度炎症反应和免疫抑制状态,机体很难对致病病原体产生强烈的免疫炎症反应(败血症),因此无需担忧使用精氨酸可能会加重 PICS 患者的败血症^[20]。相反,CCI 患者体内 MDSC 蓄积将促进精氨酸酶 1 分泌,消耗 T 细胞成熟所必需的 L-精氨酸,必然影响 T 细胞的数量和质量,引起免疫功能紊乱,还会增加院内感染的风险。

特异性促炎症反应消退介质(specialized pro-resolving mediator, SPM)是 CCI 治疗和预防方面具有较好前景的一类脂类介质,其中消退素(resolvins)最有潜力。SPM 是一种纯净的鱼油,能抑制炎症级联反应,通过阻断白细胞浸润和激活来抑制炎症反应,通过增强巨噬细胞清除碎片、细菌和凋亡细胞的能力来促进炎症反应的消退,甚至有助于减轻全身炎症反应综合征和脓毒性反应,促进 CCI 患者康复^[21]。 ω -3 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA) 又称鱼油,是一种长链脂肪酸,可为机体提供能量和必需脂肪酸,作为脂溶性维生素的载体,还具有免疫调控的作用。PUFA 还有调节脂类递质合成、细胞因子释放、激活白细胞和内皮细胞活化等功能,进而调控危重症患者机体内过度炎症反应,发挥营养和药物治疗的双重作用^[22]。因此,对严重创伤和需要 EN 治疗的术后危重症患者,相关指南均建议给予富含精氨酸和 PUFA 的免疫调节配方 EN^[10-12]。

谷氨酰胺(glutamine, Gln)是小肠上皮细胞和淋巴细胞的重要能源物质,CCI 患者由于分解代谢增加、免疫功能抑制和肠黏膜屏障功能损伤等原因容易出现 Gln 的相对不足。以往认为,补充 Gln 有助于改善危重症患者预后,然而近来出现一些与前期研究结果相互矛盾的报道^[23-24]。因此,补充 Gln 对 CCI 患者的预后是否有益,还有待研究。

五、微量营养素和益生菌

CCI 患者长期禁食或摄入受限,且处于持续炎症反应、高分解代谢状态,容易出现维生素和微量元素摄入不足或消耗增加。CCI 患者接受 PN 过程中,应常规补充维生素和添加静脉用多种微量元素制剂。同时注意监测血锌、硒和铜等微量元素水

平,必要时适当增加补充量^[25]。另外,CCI 患者营养支持治疗可考虑添加益生菌以维护肠道微生态平衡。现有证据表明,益生菌可能有助于降低某些危重症患者并发症,缩短 ICU 住院时间^[10,26-27]。但是,目前益生菌对 CCI 患者的临床效果尚缺乏有效评价。而且,临床上益生菌的种类繁多,使用剂量也无统一的参考标准,亟待加强研究并建立相关规范。

综上所述,营养支持治疗是 CCI 综合治疗手段中的关键一环,针对 CCI 患者持续炎症反应、免疫抑制和高分解代谢的病理生理特征,制定合理的营养支持治疗方案,不但可以改善 CCI 患者营养不良,而且有助于减少并发症,进而加快康复、改善预后,缩短 ICU 住院时间,甚至降低病死率。然而,目前关于 CCI 营养支持治疗方面尚缺乏高等级的证据支持,大多数是参考借鉴与之具有相似代谢改变的恶病质、肌少症等病症的研究结果,有些内容可能还有待进一步商榷。相信随着研究的不断深入,营养支持治疗必将在 CCI 治疗中发挥越来越重要的作用。

参 考 文 献

- [1] Rosenthal M, Gabrielli A, Moore F. The evolution of nutritional support in long term ICU patients: from multisystem organ failure to persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome[J]. Minerva Anestesiologica, 2016, 82(1):84-96.
- [2] MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRG consensus conference[J]. Chest, 2005, 128(6):3937-3954. DOI:10.1378/chest.128.6.3937.
- [3] Kahn JM, Le T, Angus DC, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States[J]. Crit Care Med, 2015, 43(2):282-287. DOI:10.1097/CCM.0000000000000710.
- [4] Rosenthal MD, Kamel AY, Rosenthal CM, et al. Chronic critical illness: application of what we know[J]. Nutr Clin Pract, 2018, 33(1):39-45. DOI:10.1002/ncp.10024.
- [5] 任建安. 重视慢性危重症的防治[J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(1):1-3, 9. DOI:10.16151/j.1007-810x.2017.01.001.
- [6] Moore FA, Phillips SM, McClain CJ, et al. Nutrition support for persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome[J]. Nutr Clin Pract, 2017, 32 Suppl 1:S121-S127. DOI: 10.1177/0884533616687502.
- [7] Mathias B, Delmas AL, Ozrazgat-Baslanti T, et al. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock[J]. Ann Surg, 2017, 265(4):827-834. DOI:10.1097/SLA.0000000000001783.

- [8] Vanzant EL, Lopez CM, Ozrazgat-Baslanti T, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(1):21-30. DOI:10.1097/TA.0b013e3182ab1ab5.
- [9] 宋京翔,张再重,王烈. 胃肠外科危重症患者的营养支持治疗[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(3):265-268. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.03.008.
- [10] Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine (sccm) and american society for parenteral and enteral nutrition (A.S.P.E.N.)[J]. *Critical Care Medicine*, 2016, 40(2):159-211. DOI:10.1177/0148607115621863.
- [11] Sioson MS, Martindale R, Abayadeera A, et al. Nutrition therapy for critically ill patients across the Asia-Pacific and Middle East regions: A consensus statement[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2018, 24:156-164. DOI:10.1016/j.clnesp.2017.11.008.
- [12] Nomellini V, Kaplan LJ, Sims CA, et al. Chronic critical illness and persistent inflammation: what can we learn from the elderly, injured, septic, and malnourished?[J]. *Shock*, 2018, 49(1):4-14. DOI:10.1097/SHK.0000000000000939.
- [13] Schulman RC, Moshier EL, Rho L, et al. Association of glycemic control parameters with clinical outcomes in chronic critical illness[J]. *Endocr Pract*, 2014, 20(9):884-893. DOI:10.4158/EP13324.OR.
- [14] Engelen MP, van der Meij BS, Deutz NE. Protein anabolic resistance in cancer: does it really exist?[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19(1):39-47. DOI:10.1097/MCO.0000000000000236.
- [15] Rosenthal MD, Brakenridge S, Rosenthal CM, et al. Nutritional support in the setting of persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS)[J]. *Curr Surg Rep*, 2016, 4(9):32. DOI:10.1007/s40137-016-0152-3.
- [16] Rosenthal MD, Kamel AY, Brown MP, et al. Nutrition for chronic critical illness and persistent inflammatory, immunosuppressed, catabolic syndrome//nutrition and immunity[M]. Cham:Springer, 2019:407-413. DOI:10.1007/978-3-030-16073-9_20.
- [17] Maguire JM, Carson SS. Strategies to combat chronic critical illness[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2013, 19(5):480-487. DOI:10.1097/MCC.0b013e328364d65e.
- [18] Mechanick JI, Berger MM. Chronic critical illness nutritional requirements: more, less, or just different?[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014, 17(2):162-163. DOI:10.1097/MCO.0000000000000040.
- [19] Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, et al. Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1511. DOI:10.3389/fimmu.2018.01511.
- [20] Marchioni A, Fantini R, Antenora F, et al. Chronic critical illness: the price of survival[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(12):1341-1349. DOI:10.1111/eci.12547.
- [21] Viana MV, Pantet O, Bagnoud G, et al. Metabolic and nutritional characteristics of long-stay critically ill patients[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7):e985. DOI:10.3390/jcm8070985.
- [22] Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammatory, immunosuppressed, catabolic syndrome (PICS): A new phenotype of multiple organ failure[J]. *J Adv Nutr Hum Metab*, 2015, 1(1):e784. DOI:10.14800/janhm.784.
- [23] 吴国豪. 外科危重症患者的营养支持[J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(11):807-809. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.11.003.
- [24] Pasin L, Landoni G, Zangrillo A. Glutamine and antioxidants in critically ill patients[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(5):482-484. DOI:10.1056/NEJMc1306658.
- [25] Rech M, To L, Tovbin A, et al. Heavy metal in the intensive care unit: a review of current literature on trace element supplementation in critically ill patients[J]. *Nutr Clin Pract*, 2014, 29(1):78-89. DOI:10.1177/0884533613515724.
- [26] Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, et al. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2016, 19:262. DOI:10.1186/s13054-016-1434-y.
- [27] 吴秀文,任建安,黎介寿. 慢重症患者肠屏障功能的维护[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(7):740-742. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.07.005.

(收稿日期:2019-08-26)

(本文编辑:朱雯洁)