

# 胃肠功能损伤/障碍 和短肽配方营养制剂的临床应用

解放军总医院第一医学中心  
营养科 刘英华

---

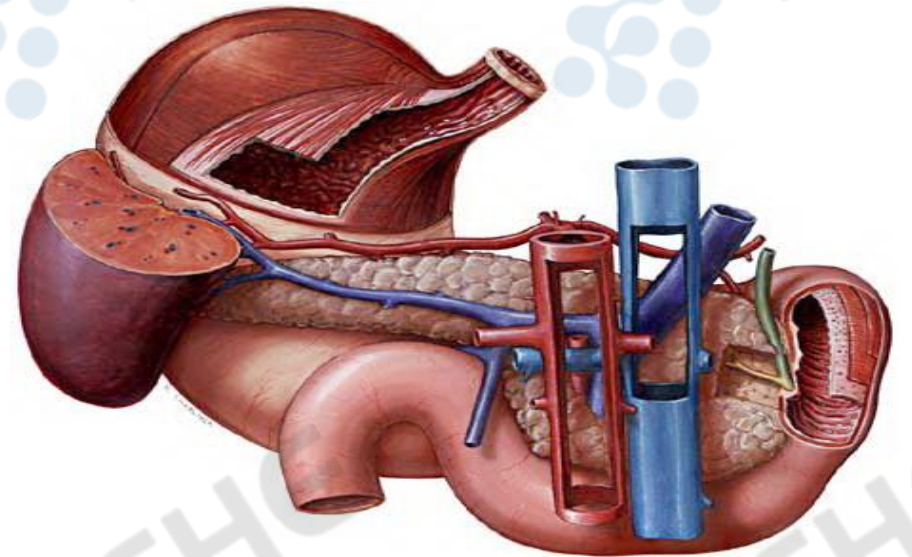
# 什么是胃肠道功能不全?

- **消化吸收功能不全**

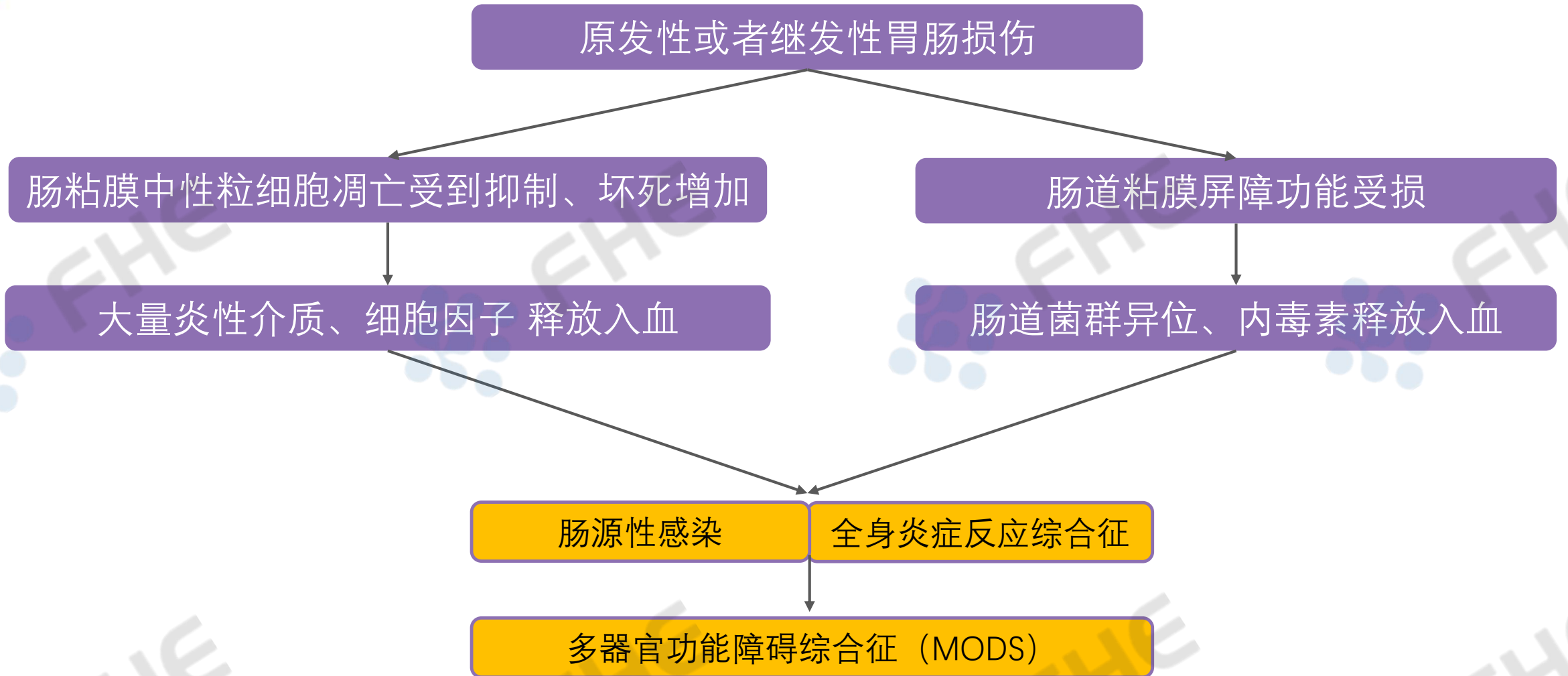
常见：老年患者，  
重度创伤，  
消化系统问题及疾病，如胰腺炎等  
术后，  
长期卧床...

- **胃肠道粘膜结构功能不全**

常见：创伤或者手术后应激，  
胃肠道疾病，  
胃肠道手术，  
进食不能或者不足.....



## 胃肠功能损伤会引发临床不良结局--“肠道是MODS的发动机”

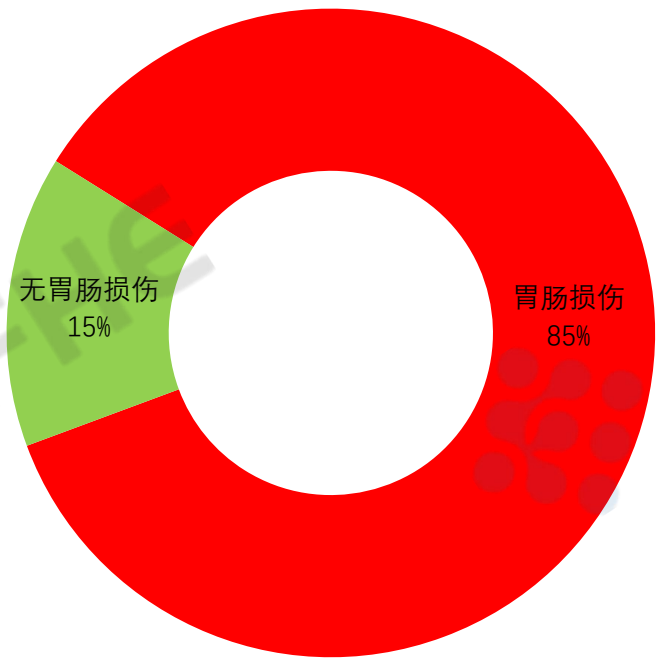


1. BA Reintam, SM Jakob, J Starkopf, et al. Gastrointestinal failure in the ICU. Current Opinion in Critical Care. 2016; 22 (2) :128-141.

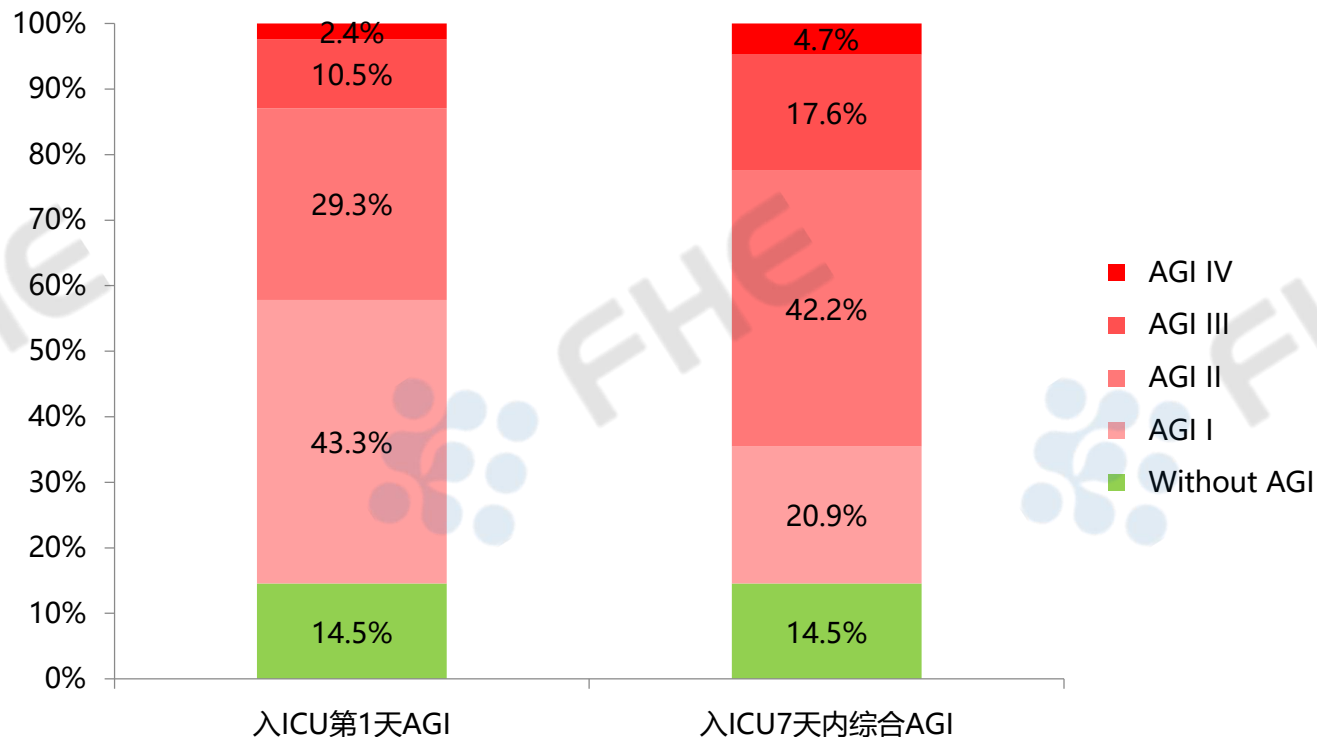
2. 谭庆华, 唐承薇等. 猕猴肠缺血再灌注后器官组织病理及功能变化实验研究. 中国实用内科杂志[J]. 2006, 26(18):1407-1410

# 85%的重症患者存在胃肠功能损伤，急性期内持续存在

入住ICU第1天，85%患者存在胃肠功能损伤



入住ICU7天内，胃肠功能损伤持续存在



浙江省人民医院牵头完成的14家中心、前瞻性、观察研究；研究入组550例ICU患者，入选一周内，每天按照2012年欧洲危重病学会推荐意见评估AGI分级。

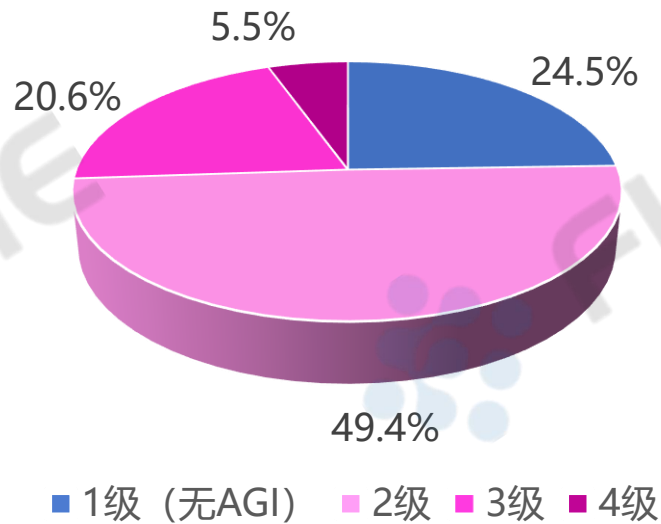
其中，入ICU第1~3天主要基于胃肠道症状和腹腔压力（IAP）进行AGI分级；入ICU第4~7天AGI分级综合胃肠道症状、IAP和喂养不耐受进行评估；综合AGI分级是根据患者入ICU7d内每日AGI分级情况，采用从差原则进行AGI分级。

呼邦传, 孙仁华, 吴爱萍 等. 急性胃肠损伤分级系统对重症患者适应性及临床预后的评估. 中华医学杂志, 2017, 97 (5): 325-331

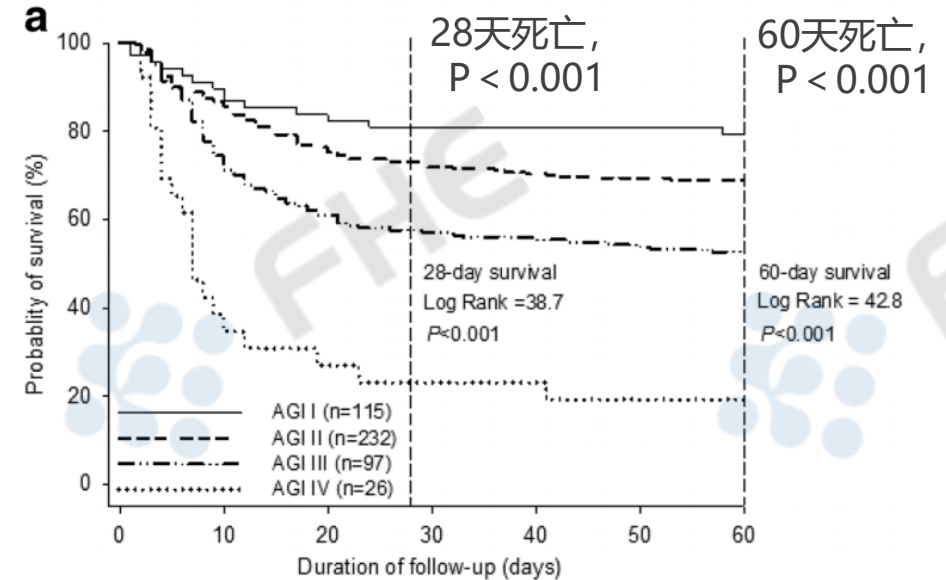
Hu B, Sun R, Wu A, Ni Y, Liu J, et al. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a predictor of all-cause mortality in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study. Crit Care. 2017 21(1):188

# 胃肠功能损伤与危重症患者死亡风险相关

约3/4的ICU患者出现AGI



AGI分级与ICU患者死亡正相关



- 急性胃肠损伤（AGI）于2012年由欧洲危重症学会（ESICM）定义。一项中国的多中心、前瞻性研究，550例ICU患者中，AGI I级（non-AGI）、II级、III级、IV级患者占比分别为24.5%、49.4%、20.6%和5.5% [5]。
- AGI增加危重症患者死亡风险（RR=2.01，P=0.008），≥II级者的总死亡率高达33% [6]。

## 重症患者胃肠功能损伤的三类常见临床表现

胃肠功能损伤

消化吸收功能障碍



- 腹胀
- 腹泻

运动功能障碍



- 胃排空延迟、胃储留
- 呕吐、反流误吸
- 肠鸣音消失

肠道屏障功能障碍



- 内毒素释放和菌群异位
- SIRS
- 肠源性感染

# 重症患者胃肠功能损伤的处理原则

➤调整内稳态，循环与氧供

➤**最佳的营养支持**

➤维护肠粘膜屏障

➤治疗原发疾病

➤重建肠道的连续性

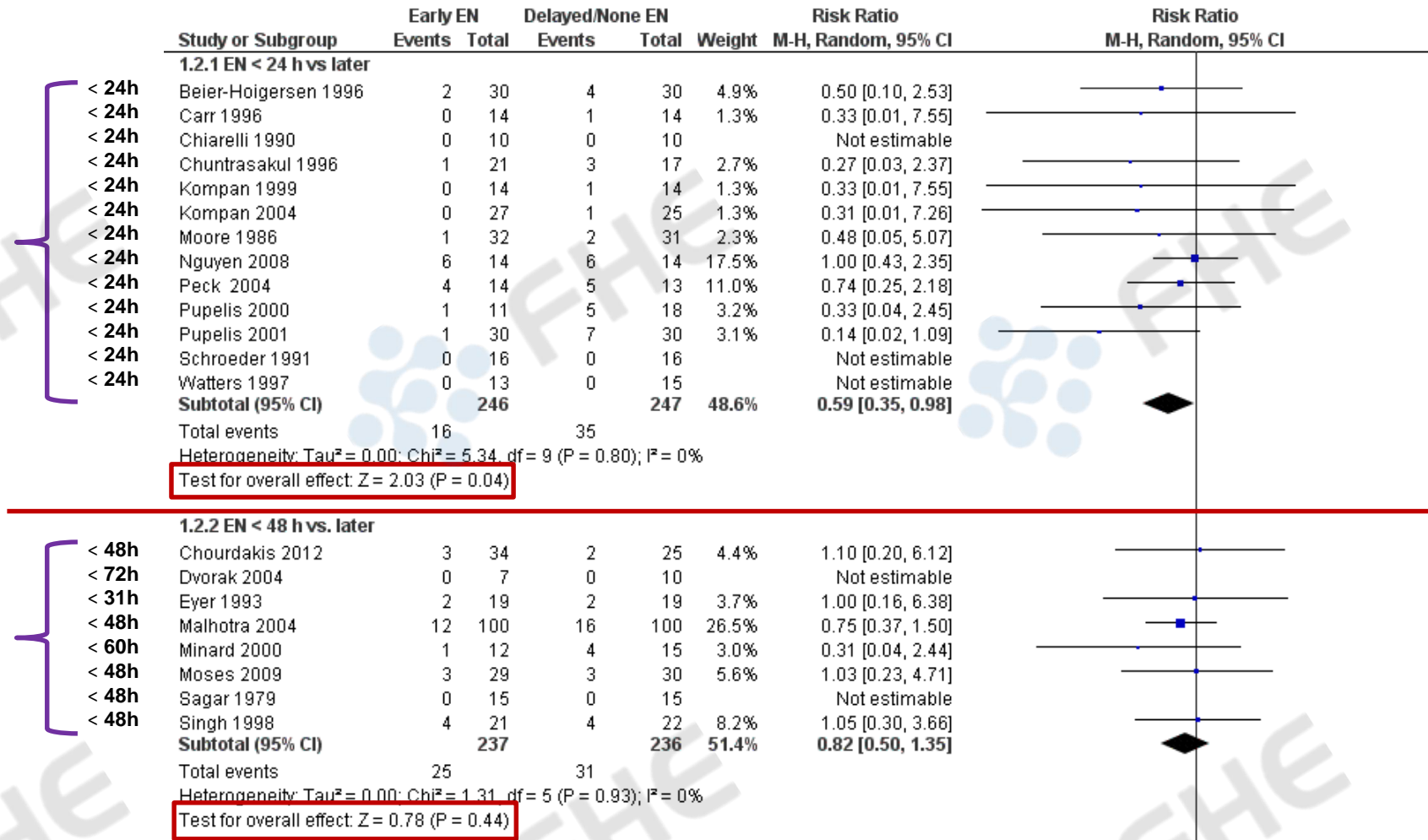
启动时机

喂养途径

制剂种类



# 2016 SCCM & ASPEN 指南推荐：早期肠内营养 < 48h





## 早期肠内营养可以更好的维护肠屏障功能，改善胃肠功能损伤

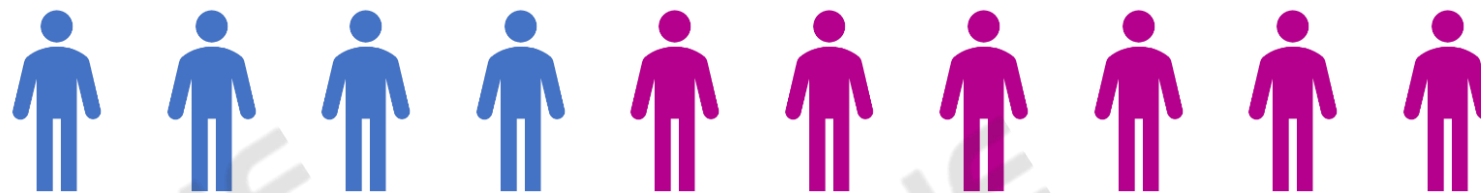
	Enteral nutrition N= 29	Parenteral nutrition N=34	P-value
Endotoxin (EU/l)			
内毒素 Day 07	39.30 ± 15.82	73.05 ± 21.16	P < 0.05
Day 14	22.64 ± 14.31	49.34 ± 24.54	P < 0.05
Day 21	14.81 ± 10.93	30.08 ± 14.10	P < 0.05
Lactulose: mannitol ratio (urine)			
乳果糖/甘露醇 Day 07	0.28 ± 0.25	0.65 ± 0.45	P < 0.05
Day 14	0.21 ± 0.18	0.54 ± 0.41	P < 0.05
Day 21	0.08 ± 0.04	0.29 ± 0.06	P < 0.05

**EN Less endotoxemia and better gut integrity**  
**EN: 更少的内毒素血症、肠道完整性更好**

EN: 更少的内毒素血症、肠道完整性更好

## 危重症患者肠内营养治疗现状不理想

入院后72小时，  
尚有近2/3的患者未启动EN



入院后7天，  
超八成患者未达 > 80%营养目标



■ 一项中国的多中心、横断面研究，1953例ICU患者，中位住院时间7天，入院后24 h、48 h和72 h 分别只有24.8%、32.7%和40.0%开始肠内营养（EN）。入院后24 h、48 h、72 h和7 d达到 > 80%营养目标的比例为10.5%、10.9%、11.8%和17.8% [1]。

# 胃肠功能损伤是阻碍肠内营养的主要原因

各种因素与启动EN的关联性

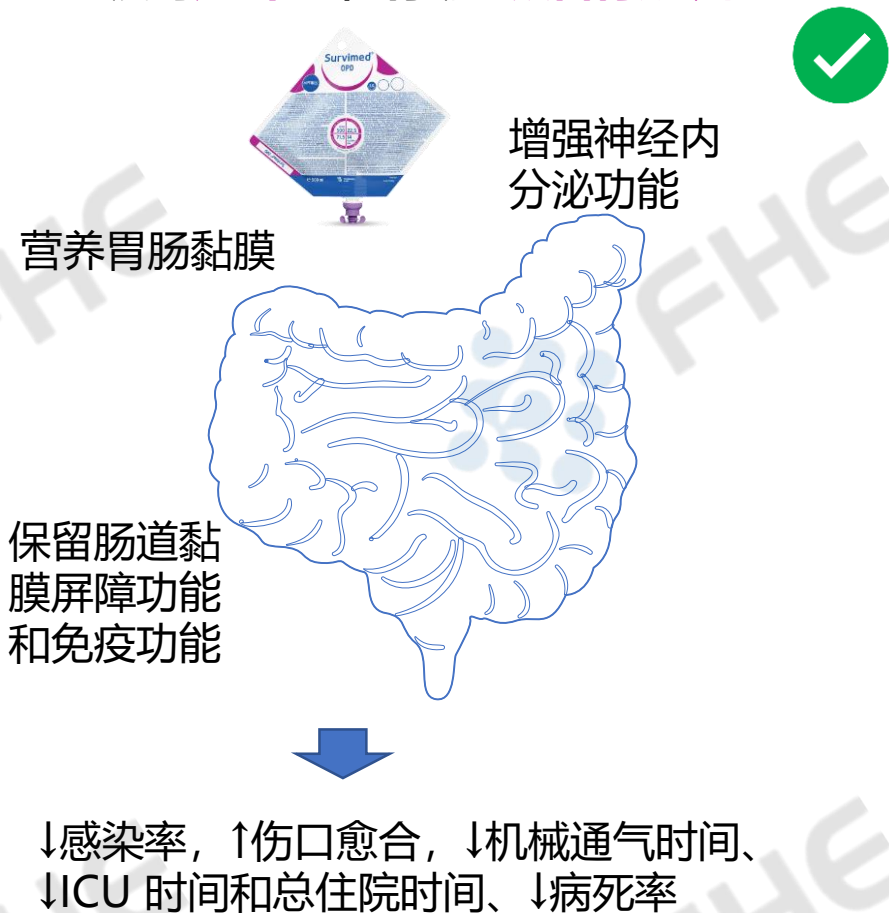
		HR	2.5%	97.5%	p value
Source of admission (emergency room as reference)	Surgery	1.087	0.878	1.346	0.443
	Internal medicine	1.166	0.935	1.455	0.174
	Other ward	1.125	0.701	1.805	0.626
	Other hospital	1.164	0.896	1.511	0.255
Age		1.002	0.997	1.007	0.371
APACHE II score		1.007	0.989	1.024	0.459
SOFA score		1.007	0.979	1.035	0.651
Sex (female as reference)		1.087	0.910	1.299	0.356
AGI (AGI 1 as reference)	AGI 2-3	0.460	0.353	0.599	< 0.001
	AGI 4	0.056	0.008	0.398	0.004
GCS score		0.945	0.921	0.969	< 0.001

AGI acute gastrointestinal injury, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, GCS Glasgow Coma Score, HR hazard ratio, SOFA Sequential Organ Failure Assessment

- 与AGI I级患者相比，AGI II~III级患者成功启动EN的几率降低54% (HR 0.460, P < 0.001) ; AGI IV级患者成功启动EN的几率降低94% (HR 0.056, P=0.004) [1]。

# 是否及时肠内营养治疗，危重症患者胃肠功能损伤的“分水岭”

及时适当EN，有助于改善胃肠功能<sup>[7]</sup>



反之，放任营养不良，会进一步加重胃肠功能损伤<sup>[8]</sup>

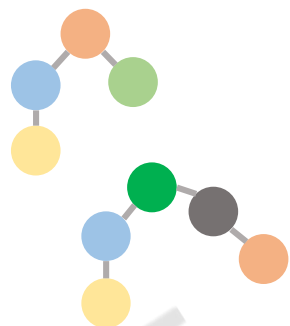


[7] 亚洲急危重症协会中国腹腔重症协作组. 重症病人胃肠功能障碍肠内营养专家共识 (2021版). 中华消化外科杂志. 2021;20(11):1123-1136. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20211012-00497

[8] Selimoglu MA, Kansu AA, Aydogdu S, et al. Nutritional Support in Malnourished Children With Compromised Gastrointestinal Function: Utility of Peptide-Based Enteral Therapy. Front Pediatr. 2021;9:610275. Published 2021 Jun 7. doi:10.3389/fped.2021.610275

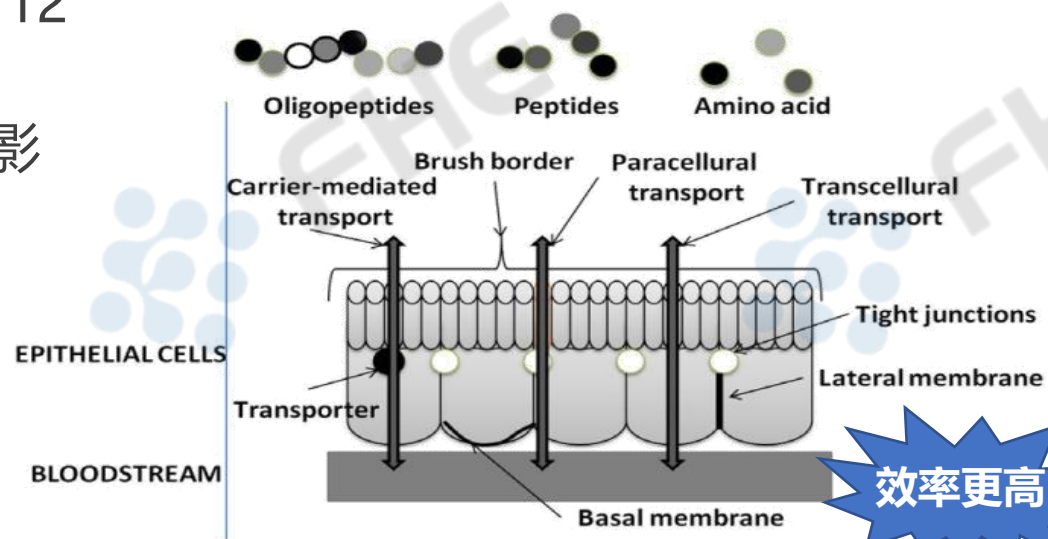
# 短肽型肠内营养适用性好，尤其适用于胃肠功能受损患者

- 短肽型EN含有寡肽、寡糖和中链甘油三酯 (MCT)，吸收快，粪便产生少，适用范围广泛<sup>[11]</sup>。
- 人体胃肠道的特异性摄取系统，更适合消化4~12个氨基酸的短肽<sup>[11]</sup>。
- 短肽吸收更高效，且不容易受人体病理状态的影响<sup>[11]</sup>。



适用范围广

短肽不仅能通过水解为氨基酸吸收，而且还能通过细胞旁路途径、跨细胞途径、载体介导的传输系统直接被吸收<sup>[12]</sup>



limits much of their potential benefits (36, 40). In fact, the specific and discrete uptake systems in GI tract are based on easier and uniform absorption of small peptides consisting of 4–12 amino acids compared to corresponding mixtures of FAAs, while bacterial translocation was reported to be 5

[11] Selimoglu MA, Kansu A, Aydogdu S, et al. Nutritional Support in Malnourished Children With Compromised Gastrointestinal Function: Utility of Peptide-Based Enteral Therapy. Front Pediatr. 2021;9:610275. Published 2021 Jun 7. doi:10.3389/fped.2021.610275

[12] Karaš M. Influence of physiological and chemical factors on the absorption of bioactive peptides. Int J Food Sci Technol. 2019;54:1486-1496. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14054>

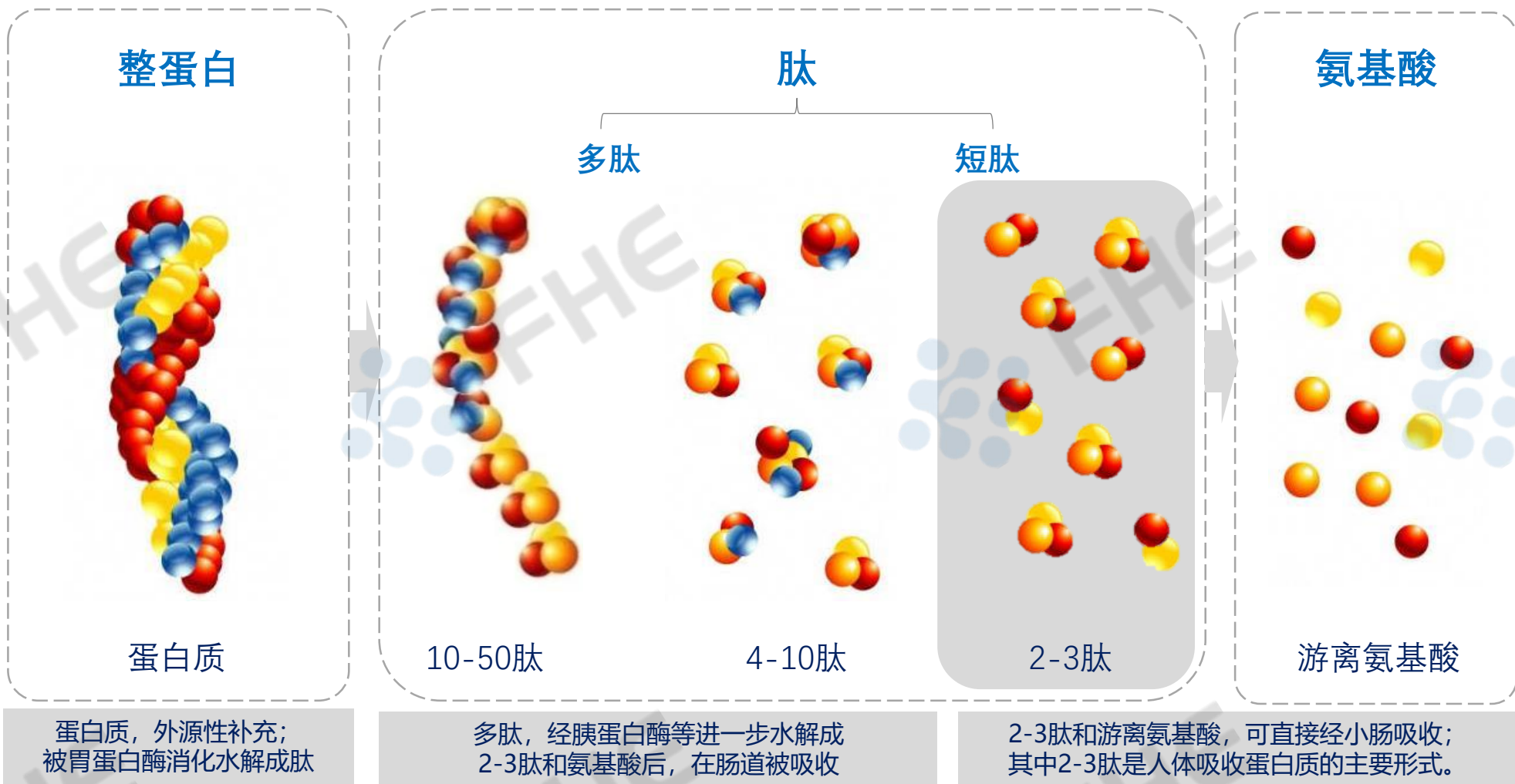
# 国内外指南及专家共识对短肽肠内营养制剂推荐意见

年份	指南名称	推荐具体内容
2006	《ESPEN 肠内营养指南：胰腺》	基于肽的配方可以安全使用( 推荐等级: A)
2016	欧洲临床营养与代谢协会 (ESPEN) 《成人慢性肠衰竭指南》	建议在有营养不良风险的边缘型短肠综合征、肠衰竭患者中添加口服等渗营养补充剂
2017	美国肠外肠内营养学会 (ASPEN) 《肠内营养治疗安全实践》	对于空肠管饲, 药物应充分溶解并在最终渗透压约为285 mOsm/L的制剂中。
2017	欧洲重症医学会 (ESICM) 《危重病人早期肠内营养临床实践指南》	建议采用 <b>半要素配方</b> 等以抑制细菌生长, 减少腹泻。
2018	中华医学会 《重症患者早期肠内营养临床实践专家共识》	预消化的 <b>短肽型EN 制剂</b> 有助于改善喂养不耐受现象, 有利于启动EEN。 建议对下述患者给予 <b>预消化的EN配方</b> : 存在肠梗阻风险、肠道缺血或严重肠蠕动障碍者, 伴持续性腹泻不能耐受其他EN 制剂者, 伴吸收不良及对膳食纤维反应较差者, 重症胰腺炎或短肠综合征等重症患者。对于持续性腹泻、可疑吸收不良、肠缺血或纤维耐受不佳的患者, 建议使用 <b>短肽型肠内营养制剂</b> 。
2021	中华医学会外科学分会结直肠外科学组等 《中国放射性直肠损伤多学科诊治专家共识》	当整蛋白制剂营养补充耐受不佳或放射性直肠损伤合并放射性小肠损伤时, 可选用氨基酸型或 <b>短肽型肠内营养制剂</b> , 更易于消化道吸收。
2021	中华医学会肠外肠内营养学分会 (CSPEN) 《中国炎症性肠病营养诊疗共识》	对于并发短肠综合征的克罗恩病患者, 选择氨基酸型或 <b>短肽型肠内营养制剂</b> 进行肠内营养治疗。( 证据等级: A 55%; B 31%; C 10%; D 2%)
2016	美国肠外肠内营养学会暨美国重症医学会 (ASPEN SCCM) 《重症营养指南》	建议在持续性腹泻、怀疑吸收不良, 对纤维无反应的持续性腹泻患者使用 <b>短肽配方制剂</b> 。提高中度至重度急性胰腺炎患者对肠内营养的耐受性的措施, 包括 <b>从标准整蛋白制剂转化为含有短肽和中链甘油三酯的制剂等</b> 。
2016	ESPEN 《成人慢性肠衰竭指南》	在保留结肠的短肠综合征患者中, 与含有常规长链甘油三酯的饮食相比, 含有 <b>高含量的中链甘油三酯 (MCT)</b> 的饮食在总体能量吸收方面具有些许获益
2020	ESPEN 《急性和慢性胰腺炎临床营养指南》	如果不能耐受标准制剂, 可以使用 <b>含中链甘油三酯的半要素制剂</b>
2021	亚洲急危重症协会中国腹腔重症协作组 《重症病人胃肠功能障碍肠内营养专家共识》	<b>中链甘油三酯营养配方</b> 可快速被小肠吸收、改善胃排空等。 短肠综合征等胃肠功能障碍病人可考虑予以 <b>短肽型预消化配方</b> 。急性胃肠损伤(AGI) III级病人, 可考虑予以 <b>短肽型预消化配方</b> 滋养喂养。麻痹性不全性肠梗阻病人建议给予 <b>短肽类肠内营养配方</b> 。

推荐短肽型肠内营养剂

推荐含中链甘油三酯的短肽型肠内营养剂

# 概念：什么是“短肽”？



# “短肽配方”的定义：蛋白水解成“2-3肽”的EN配方

INVITED REVIEW



## Peptide-based formula: Clinical applications and benefits

Osman Mohamed Elfadil MBBS<sup>1</sup> | Raj N. Shah MBBS<sup>1</sup> |  
Ryan T. Hurt MD, PhD<sup>1,2,3</sup> | Manpreet S. Mundi MD<sup>1</sup>

best approach to EFI management. One approach that is emerging to improve EN tolerance is the use of peptide-based formulas (PBFs). PBFs refer to enteral formulas containing proteins that have been enzymatically hydrolyzed to dipeptides and tripeptides. These hydrolyzed proteins are often combined with

短肽配方，是指蛋白质经过酶水解成“2-3肽”的肠内营养配方。



**Osman Mohamed Elfadil**

Mayo Clinic - Rochester · Department of Endocrinology, Diabetes, Metabolism and Nutrition  
Doctor of Medicine

梅奥诊所-罗切斯特-糖尿病和内分泌科、代谢与营养科，医学博士



梅奥诊所是全美排名第一的医院，其糖尿病和内分泌科也是全美专科排名第一的科室。



《美国新闻与世界报道》2022 - 2023 年度最佳医院荣誉榜  
附属苏达州罗切斯特

全美医院排名 #1  
寻医就诊，首选之处。

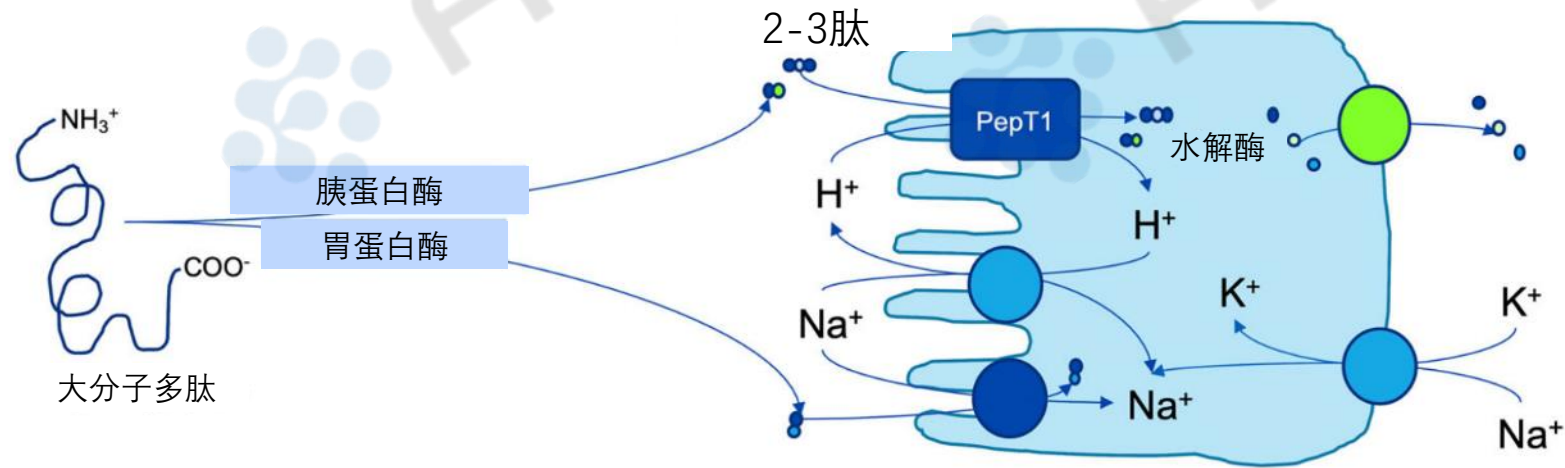
MAYO CLINIC

专科排名	排名	专科名称
糖尿病和内分泌科	#1	>
消化内科和消化外科	#1	>
呼吸科和肺外科	#1	>
泌尿科	#1	>
心内科和心外科	#2	>
妇产科	#2	>
骨科	#2	>
血液科	#3	>
老年医学科	#4	>
风湿科	#4	>
耳鼻喉科	#6	>
神经内科和神经外科	#6	>
康复医学科	#6	>
精神医学科	#7	>



## 2-3肽是人体吸收蛋白质的主要方式

- 蛋白质的吸收开始于口腔，先是机械性分解，然后在胃的酸性环境中变性。通过蛋白酶酶消化，释放2-3肽和氨基酸，然后通过主动运输进入肠上皮细胞。当2-3肽被吸收进入肠上皮细胞，会被进一步分解为氨基酸并释放到血液中。

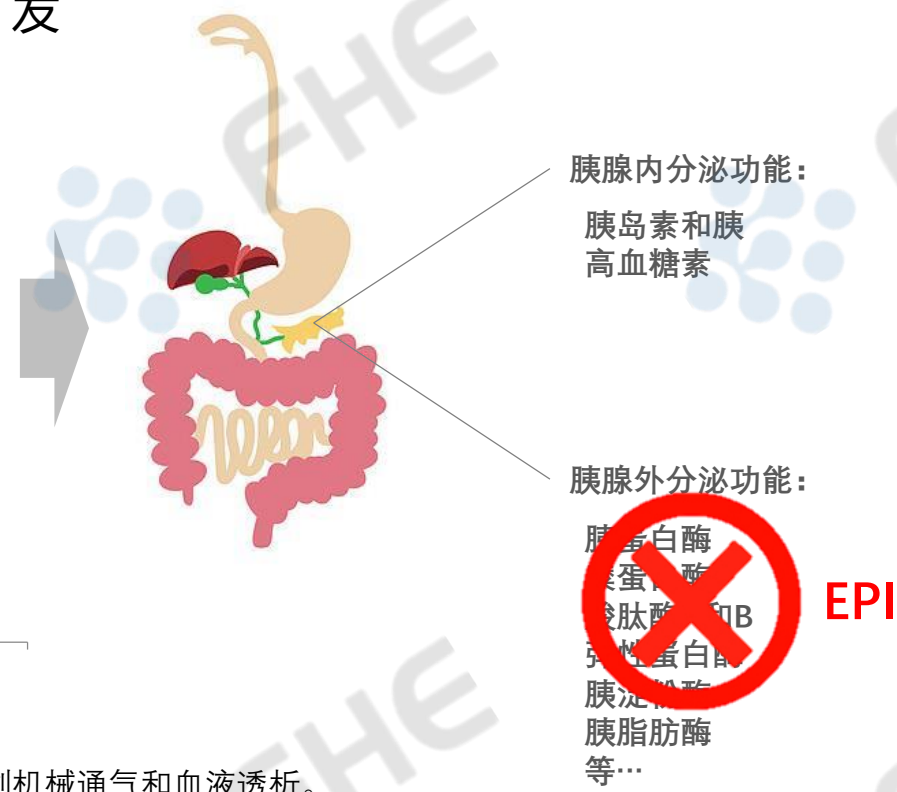
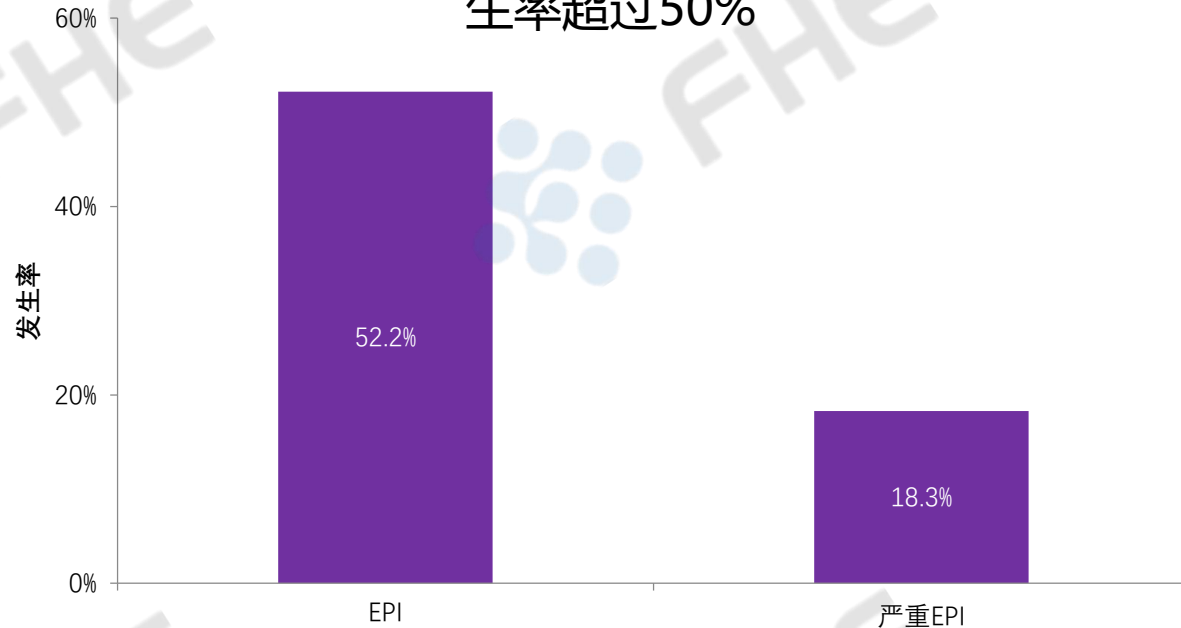


--允许转载来自梅奥医学教育研究基金。

# 重症患者大多存在胰腺外分泌功能不全，阻碍了蛋白消化酶的分泌

一项前瞻性横断面研究，共纳入563例重症患者进行分析，统计结果显示，排除原发性胰腺外分泌功能不全（Exocrine Pancreatic Insufficiency, EPI），其中有52.2%的患者存在EPI（粪弹性蛋白酶-1\* $<200\mu\text{g/g}$ ），18.3%的患者存在严重的EPI\*（粪弹性蛋白酶-1 $<100\mu\text{g/g}$ ），严重影响重症患者消化吸收能力

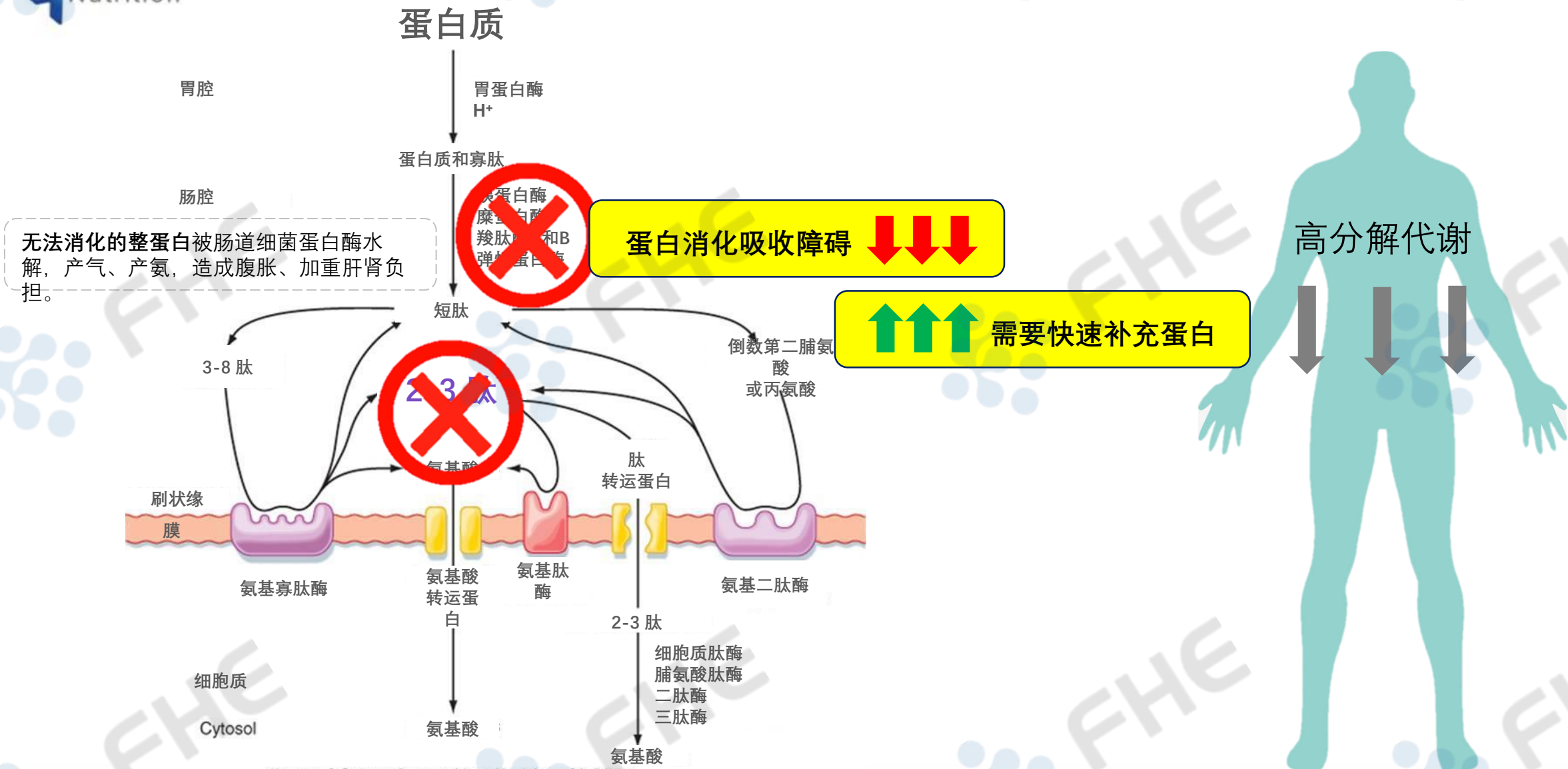
无原发胰腺疾病的重症患者中，胰腺外分泌不全（EPI）发生率超过50%



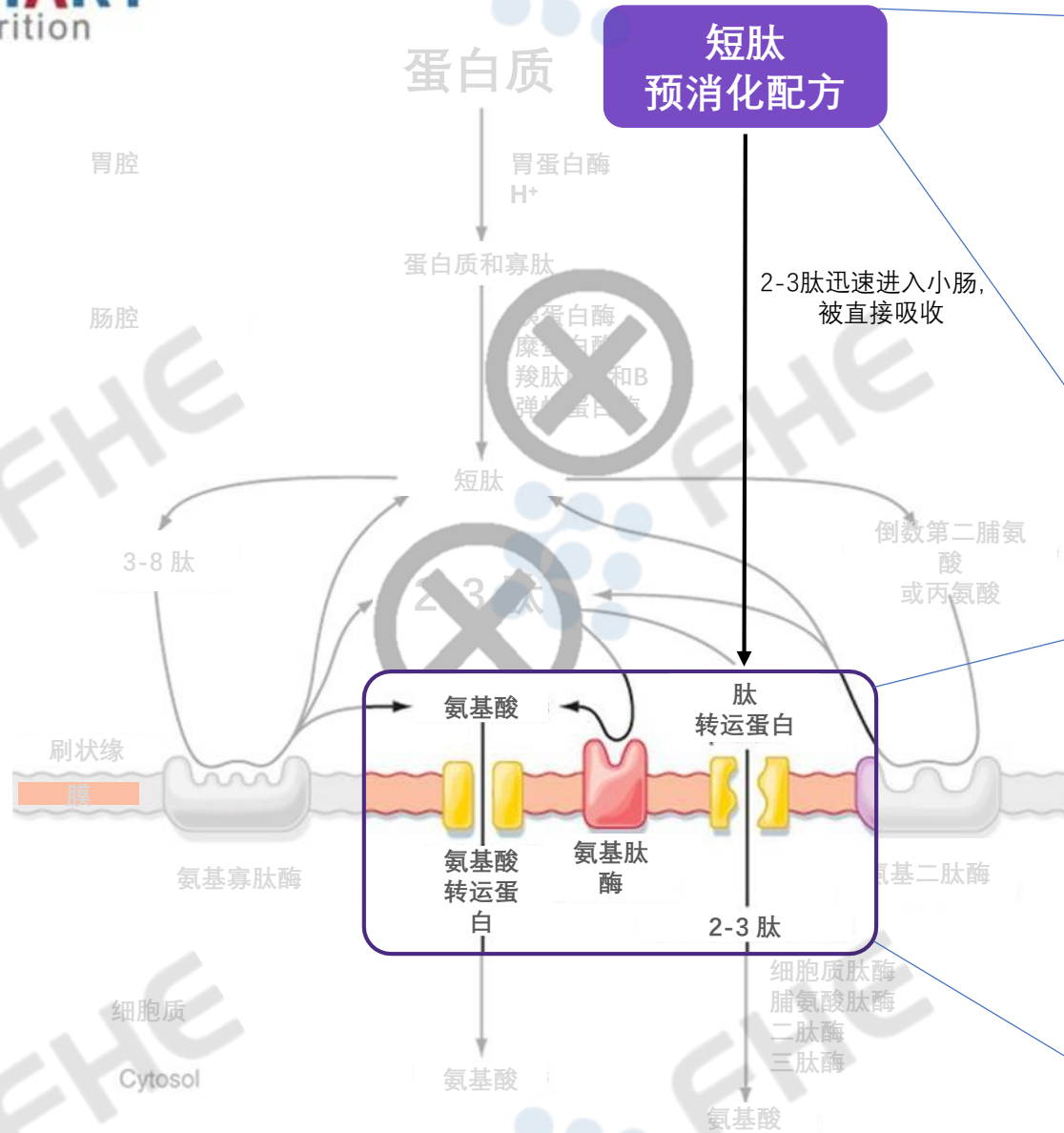
\*粪弹性蛋白酶-1测定，被证明是一种高度敏感和特异性的胰腺功能测试方法。

\*严重EPI或EPI危险因素包括：休克、脓毒症、糖尿病、心搏骤停、高乳酸血症、有创机械通气和血液透析。

# 酶的缺失导致重症患者蛋白消化能力受限，无法满足快速补充蛋白的需求

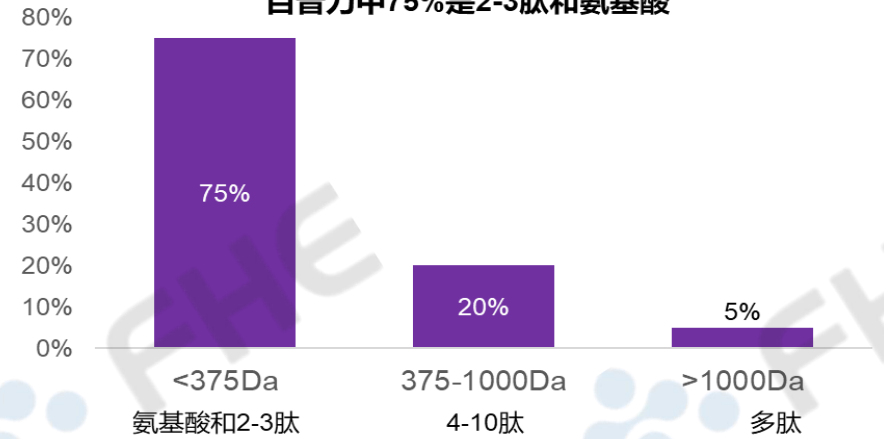


# 短肽制剂的蛋白高度水解成2-3肽，是针对蛋白代谢功能障碍患者设计

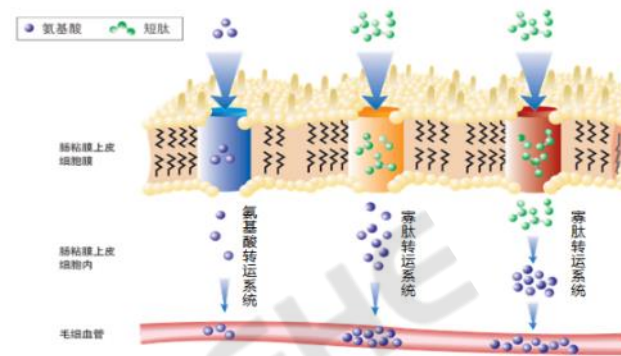


SP的蛋白高度水解，75%是2-3肽和氨基酸

百普力中75%是2-3肽和氨基酸



2-3肽可通过小肠上皮的肽转运通道，直接被吸收



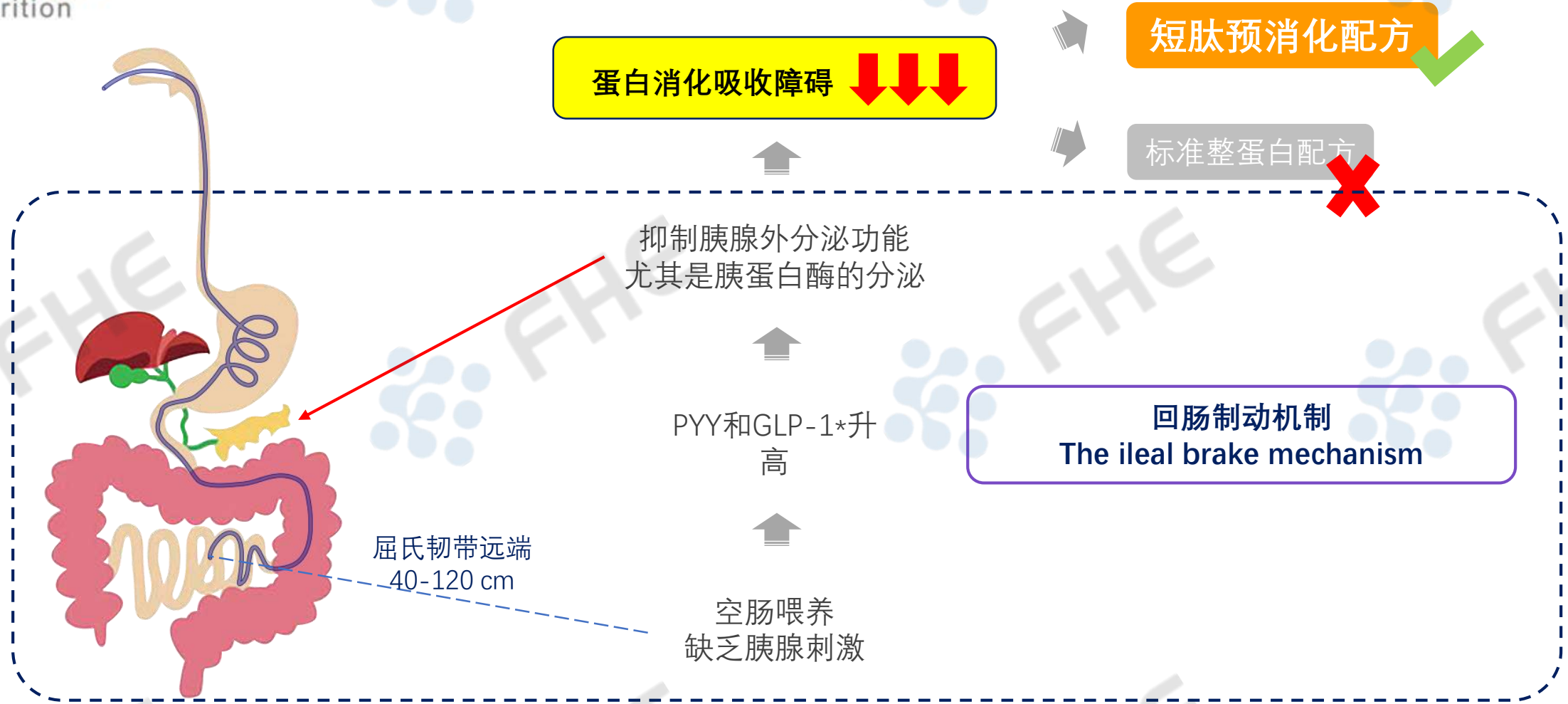
2-3肽吸收通道

数量多，占总数 2/3

H<sup>+</sup> 或Ca<sup>++</sup> 转运体系

耗能少、速度快、  
2-3肽通道不易饱和

# 尤其在空肠喂养时，回肠制动机制抑制胰腺外分泌，应选择短肽预消化配方

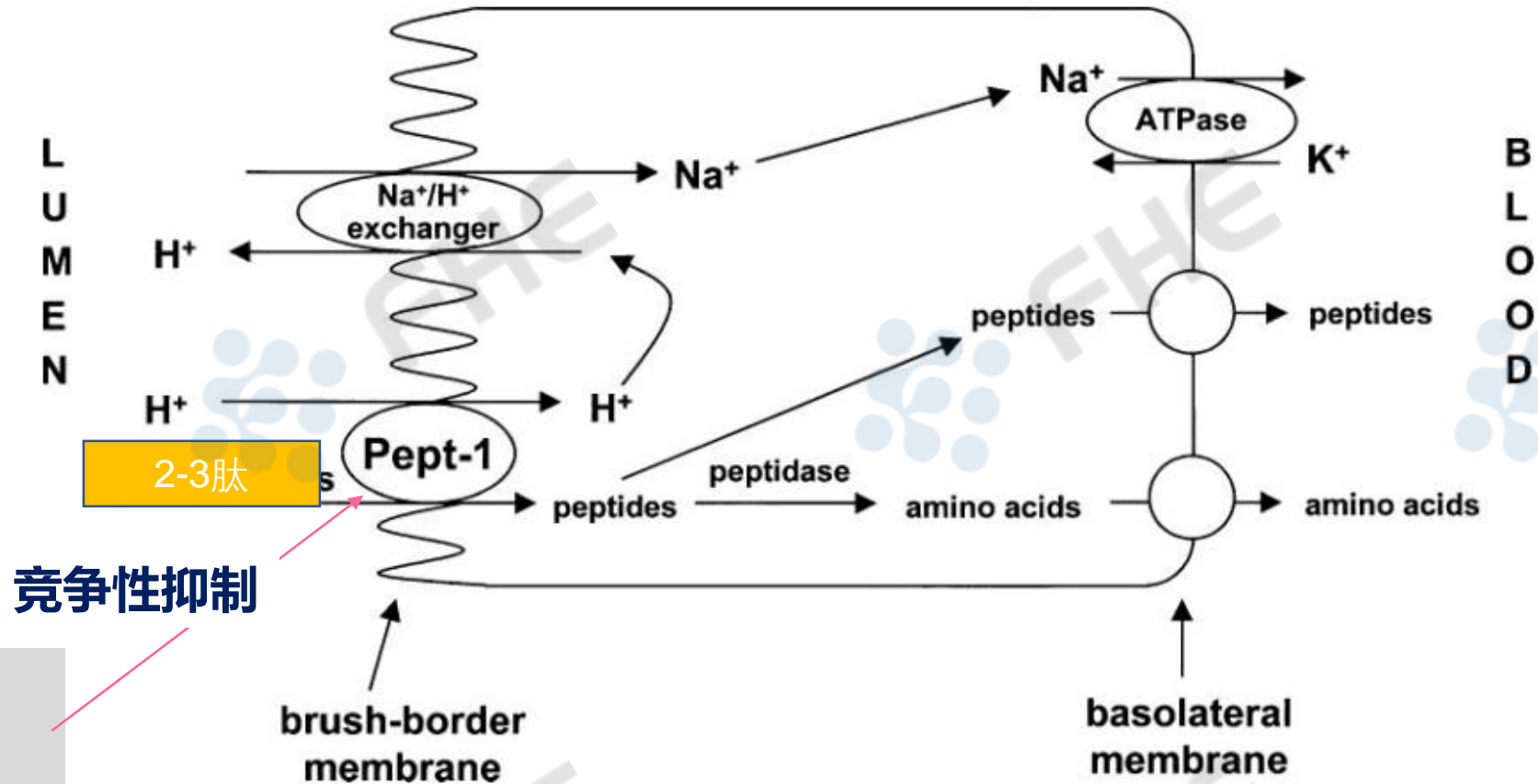


\*PYY, 多肽YY, 是回肠阻滞的重要介质, 实验表明, 通过给药多克隆PYY抗体可以消除由回肠脂肪灌注引起的肠道运输减慢。

\*GLP-1, 促胰岛素样肽-1, 由位于小肠远端的肠内分泌细胞在进食后释放。是回肠制动的另一种重要介质, 对胰腺外分泌功能等有抑制作用。

# 研究发现：2-3肽还具备生物学活性，能够竞争性的抑制肠道细菌移位

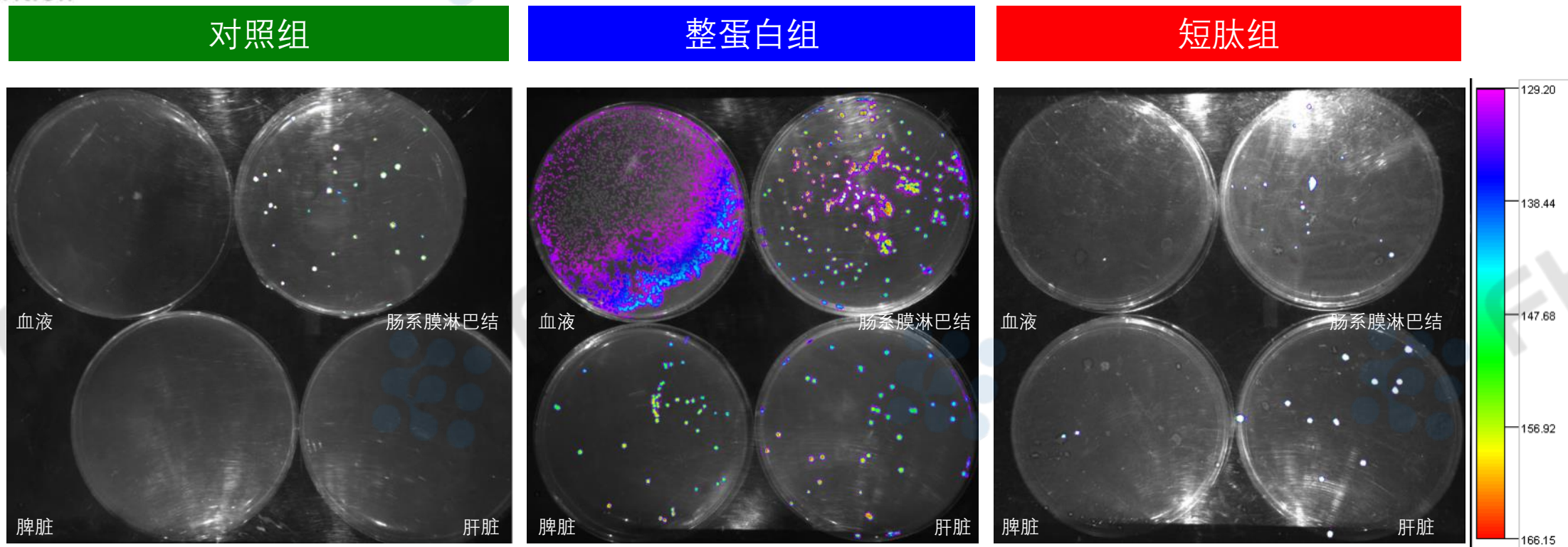
2-3肽营养短肽，可竞争性抑制细菌短肽通过pept1通道转运入血，减少菌群移位



**细菌短肽**  
Gly - Gly  
Cephalexin/fMLP

**竞争性抑制**

# 研究证实：短肽比整蛋白更能减少肠道菌群移位，降低肠源性感染风险



短肽组比整蛋白组，更好的修复肠屏障供能，显著减少肠道菌群向肠系膜淋巴结、肝脏、门静脉血、脾脏转移。

实验方法：

- 分别使用饲料+短肽溶液（原料来自百普力®）vs.饲料+整蛋白溶液饲养小鼠3周，而后诱导重症急性胰腺炎动物模型；
- 造模成功后，使用自发光的柠檬酸杆菌溶液给小鼠灌胃；
- 5小时后，取小鼠血液、肠系膜淋巴结、脾脏、肝脏标本制成匀浆，在LB琼脂培养基上有氧培养12小时，然后使用生物荧光成像系统观察并计数柠檬酸杆菌的数量；

## Comparisons between short-peptide formula and intact-protein formula for early enteral nutrition initiation in patients with acute gastrointestinal injury: a single-center retrospective cohort study

You-Quan Wang, Yan-Hua Li, Yu-Ting Li, Hong-Xiang Li, **Dong Zhang**

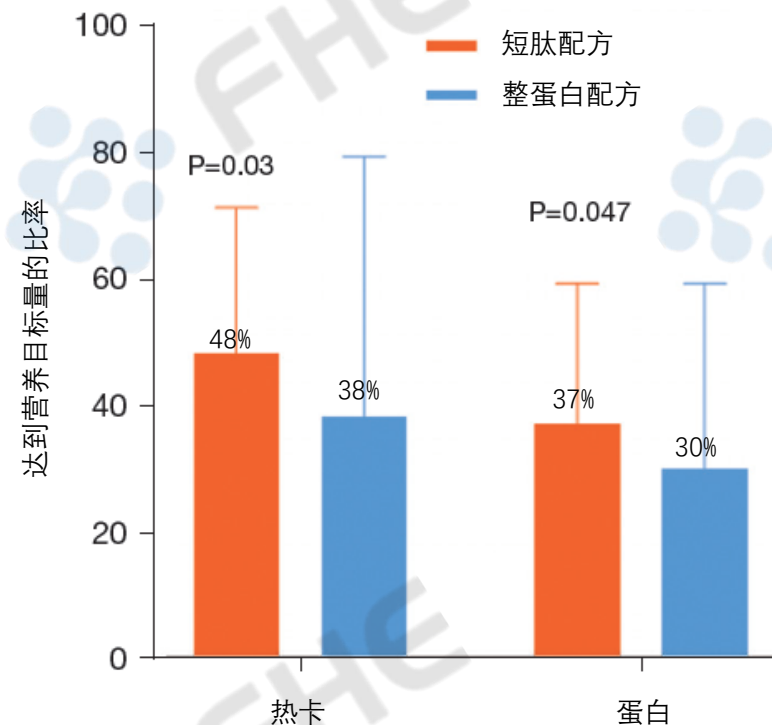
Department of Critical Care Medicine, The First Hospital of Jilin University, Changchun, China

*Contributions:* (I) Conception and design: YQ Wang, YH Li; (II) Administrative support: D Zhang; (III) Provision of study materials or patients: YQ Wang, YH Li; (IV) Collection and assembly of data: YQ Wang; (V) Data analysis and interpretation: YQ Wang, YT Li, HX Li; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

*Correspondence to:* Dong Zhang, Department of Critical Care Medicine, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China. Email: zhangdong@jlu.edu.cn.

- **研究目的:**
  - 通过AGI分级来指导EN初始配方的选择
- **研究类型:**
  - 回顾性队列研究
- **主要研究终点:**
  - 入ICU第3天和第7天EN热量和蛋白质的达标率，第3-7天EN热量和蛋白质的升高比例，EN给药后胃潴留和腹泻的发生率。
- **次要研究终点:**
  - 包括28天死亡率、ICU住院时间、总住院费用和无呼吸机天数。

短肽（百普力®）组3-7天热卡和蛋白增加的百分比显著高于整蛋白组（分别为48%比38%， $P=0.03$ 和37%比30%， $P=0.047$ ）；





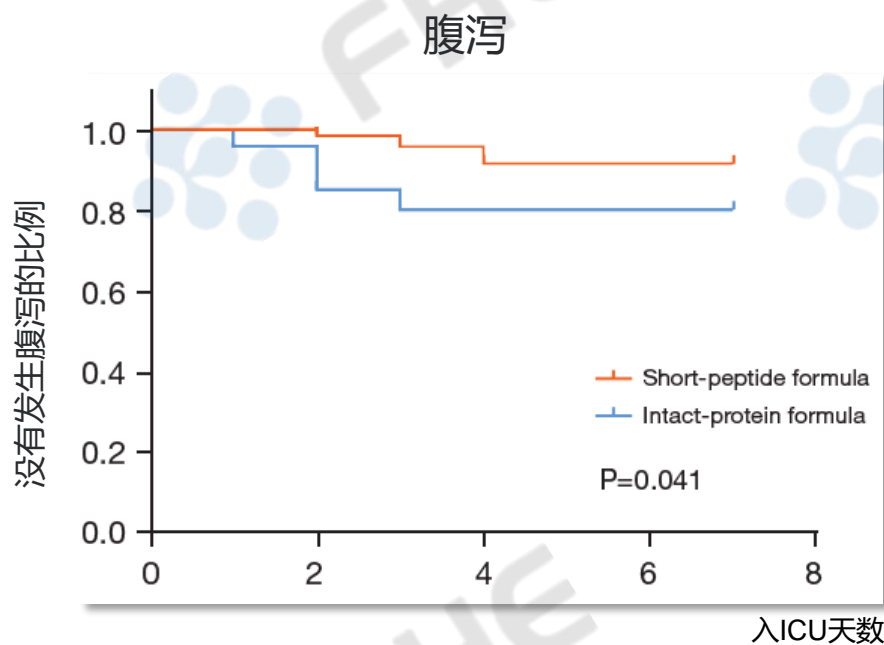
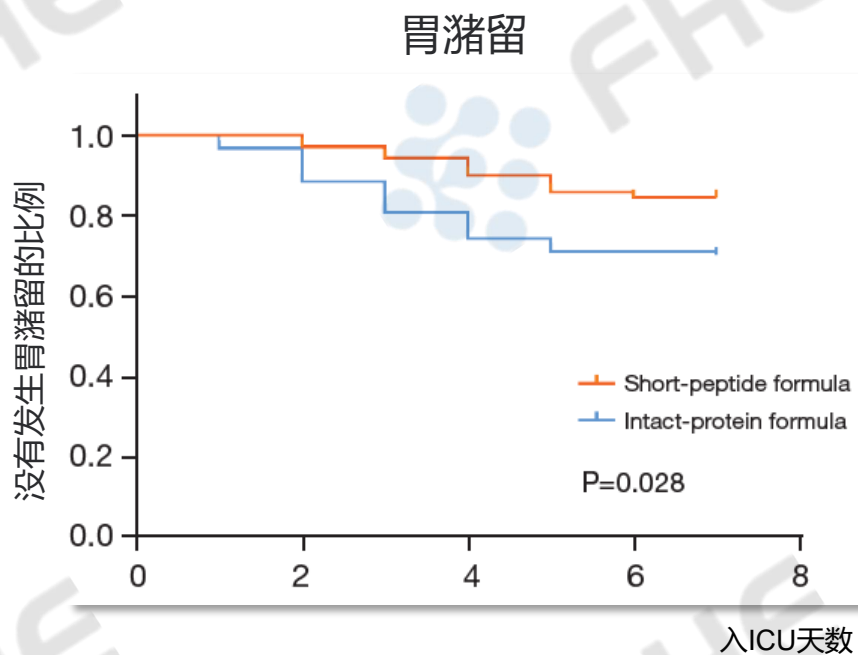
# 短肽制剂可以提高喂养耐受性，减少胃潴留、腹泻

**研究方法：** 回顾性队列研究，2018年3月-2020年9月入住ICU的其中192例患者进行分组，分为短肽（百普力®）组和整蛋白组

**研究终点：** 观察入ICU第3-7天EN热量和蛋白质的达标率，第3-7天EN热量和蛋白质的升高比例，EN给药后胃潴留和腹泻的发生率

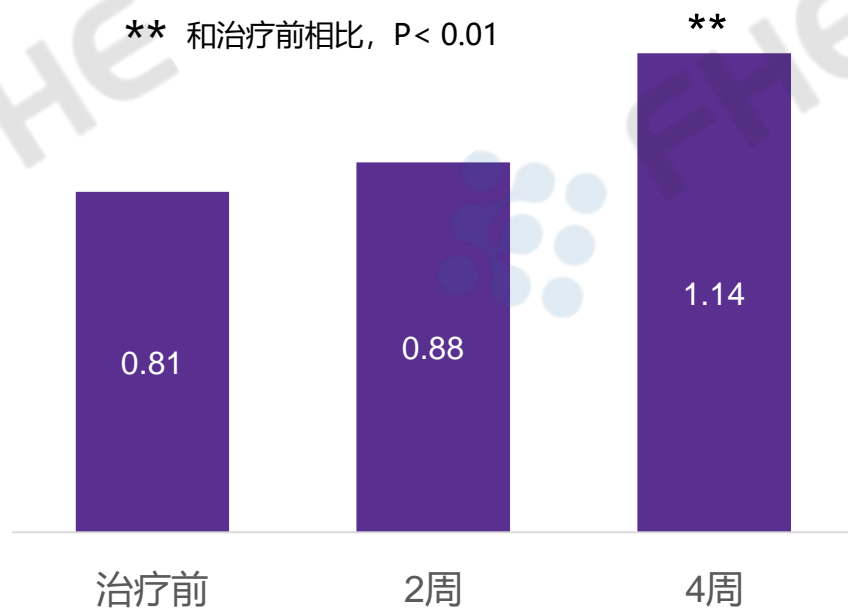
## 短肽配方的使用是减少胃潴留和腹泻的唯一自变量

[HR=0.469(95% CI: 0.239-0.922), P=0.028; HR=0.394(95% CI: 0.161-0.965), P=0.041]

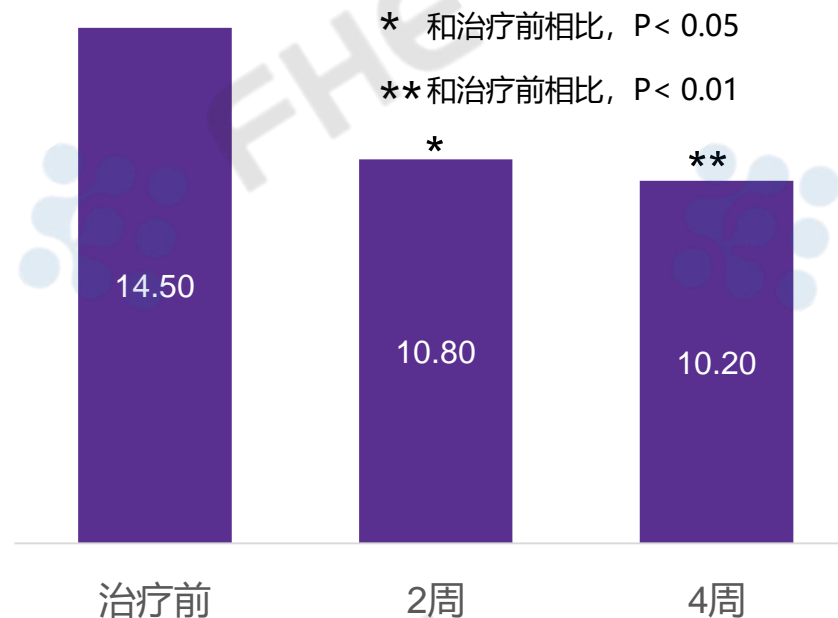


## 短肽持续使用4周，对肠黏膜机械屏障有保护和修复作用

治疗4周后，血二胺氧化酶水平显著升高  
(单位：U/ml)



治疗4周后，血清C反应蛋白水平显著下降  
(单位：mg/L)



## 小结

- **重症患者出现胃肠功能损伤会导致：肠屏障功能受损、消化吸收功能障碍、胃肠动力功能障碍；**
- **胃肠功能损伤患者应该给予最佳营养支持，包括早期48h内启动EN，选择短肽配方制剂等；**
- **短肽配方主要以2-3肽的形式直接吸收，快速供能和提升蛋白水平，有效维护肠道屏障功能。**



**请批评指正！**  
**谢 谢！**