

## • 论著-肠内营养 •

早期开通肠内营养对中重度心功能不全患者  
临床预后的研究\*赵芯晨<sup>1</sup> 王晶<sup>1</sup> 何婧瑜<sup>1</sup> 王长远<sup>1</sup> 朱丹丹<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨早期开通肠内营养对中重度心功能不全患者临床预后的影响。方法:连续选取 2017 年 1 月—2020 年 1 月就诊于首都医科大学宣武医院急诊科的心功能Ⅲ/Ⅳ级(纽约心脏病协会的心功能分级标准)的慢性心功能不全患者 157 例,根据是否早期开通肠内营养,将受试者分为试验组:早期予以肠内营养(入院早期即予以肠内营养至出院前一天);对照组:未予以肠内营养,检测两组受试者 NT-proBNP、心脏超声、D 乳酸、降结肠至乙状结肠的平均肠壁厚度,并记录两组患者入院平均住院时间、住院费用等临床资料。结果:试验组和对照组出院前 NT-proBNP 分别为(792.15±102.75)pg/mL、(1082.26±246.78)pg/mL,血液 D 乳酸浓度分别为(953.42±72.20)pg/mL、(2653.23±66.72)pg/mL,降结肠至乙状结肠的平均厚度分别为(2.62±0.23)mm、(3.69±0.16)mm,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );另外,试验组和对照组的平均住院天数分别为(6.06±0.13)d、(9.12±0.65)d,住院费用分别为(10 596.23±106.45)元、(15 639.72±189.80)元,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。结论:早期开通中重度心功能不全患者的肠内营养有利于减轻该类患者的肠黏膜损伤,对于减少该类患者的平均住院时间、住院费用以及临床不良事件具有重要的作用。

**[关键词]** 心功能不全;结肠水肿;肠内营养;平均住院日;病死率;

**DOI:**10.13201/j.issn.1009-5918.2021.10.008

**[中图分类号]** R459.3;R541.6 **[文献标志码]** A

## Clinic study of early enteral nutrition on HF patients with NYHA class Ⅲ-Ⅳ

ZHAO Xincheng WANG Jing HE Jingyu WANG Changyuan ZHU Dandan

(Department of Emergency, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing, 100053, China)

Corresponding author: WANG Jing, E-mail: wj139113@xwhosp.org

**Abstract Objective:** To investigate the effect of early enteral nutrition on the prognosis of patients with New York Heart Association(NYHA) classⅢ/Ⅳ. **Methods:** One hundred and fifty-seven patients with NYHA classⅢ/Ⅳ, who were enrolled from the emergency department of Xuanwu Hospital of Capital Medical University from 2017 January to 2020 January. According to whether early enteral nutrition administration, patients were randomly divided into 2 groups. Treatment group: early enteral nutrition administration was supported as soon as patients enrolled; Control group: no enteral nutrition administration was supplied. NT-proBNP, echocardiography, D-lactate, average colon wall thickness(aCWT) from the ascending colon to sigmoid colon and average hospital of stay and average hospital charges for the patients were recorded. **Results:** The level of NT-proBNP and D-lactate and aCWT in treatment group were significantly lower than those in control group [(792.15±102.75) pg/mL vs. (1082.26±246.78) pg/mL, (953.42±72.20) pg/mL vs. (2653.23±66.72) pg/mL, (2.62±0.23)mm vs. (3.69±0.16)mm, all  $P<0.05$ ]; In addition, average hospital stay and average hospital charges for the patients in treatment group were significantly less than thoes in control group [(6.06±0.13) d vs. (9.12±0.65) d, (10 596.23±106.45) yuan vs. (15 639.72±189.80) yuan, all  $P<0.05$ ]. **Conclusion:** Early enteral nutrition is beneficial for HF patients with NYHA classⅢ/Ⅳ.

**Key words** heart failure; average colon wall thickness; early enteral nutrition; average hospitalization time; mortality rate

慢性心功能不全(chronic heart failure, CHF)是各种心血管类疾病发展的终末阶段,也是目前导

致该类患者死亡的重要原因<sup>[1-2]</sup>。近年来,多项临床研究显示:严重的心功能不全可以诱发胃肠道功能的紊乱以及肠源性内毒素入血,最终导致心肌免疫抑制,加速心功能不全的进展<sup>[3-5]</sup>。我们的前期研究同样发现血液中 D 乳酸的异常升高与心功能不全后胃肠道黏膜水肿,肠道屏障功能受损有

\* 基金项目:北京市医院管理局重点医学专业发展计划(No:ZYLX201706)

<sup>1</sup>首都医科大学宣武医院急诊科(北京,100053)

通信作者:王晶,E-mail:wj139113@xwhosp.org

关<sup>[6]</sup>。因此,本研究拟系统性分析比较早期开通肠内营养对中重度慢性心功能不全患者血液中氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、D 乳酸、肠道黏膜水肿程度以及平均住院费用、住院天数的影响,旨在为加强中重度心功能不全患者的肠黏膜保护以及临床预后提供新的思路与循证学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

连续选取 2017 年 1 月—2020 年 1 月期间首都医科大学宣武医院急诊科收治的 157 例中重度心功能不全的患者,记录患者的人口统计学资料,既往史以及用药史。根据是否早期予以肠内营养,将受试者分为 2 组,试验组 78 例,对照组 79 例。试验组中男 43 例,女 35 例;年龄 52~77 岁,平均(63.51±6.46)岁;病程 26~49 个月,平均(33.30±6.64)个月;冠心病患者 55 例,高血压性心脏病 6 例,风湿性心脏病 10 例,扩张性心肌病 7 例;根据纽约心脏病协会(NYHF)的心功能分级标准,NYHF-Ⅲ级 46 例,NYHF-Ⅳ级 32 例;入院早期即予肠内营养乳剂。对照组中男 48 例,女 31 例;年龄 52~78 岁,平均(60.63±3.52)岁。病程 32~62 个月,平均(38.30±8.61)个月;冠心病患者 60 例,高血压性心脏病 5 例,风湿性心脏病 7 例,扩张性心肌病 7 例;NYHF-Ⅲ级 39 例,NYHF-Ⅳ级 40 例;该组正常饮食。本研究的实施获得医院伦理委员会批准,两组受试者对本研究均知情同意,且两组受试者基线资料差异无统计学意义,具有可比性。

### 1.2 纳入、排除及退出标准

入组标准:满足国际心脏病学会所制定的慢性心功能不全的诊断标准(Framingham 标准),且心脏超声提示 EF<50%,心功能不全分级处于 NYHF Ⅲ~Ⅳ级。

排除标准:既往有吸毒、感染艾滋病或梅毒等传染性疾病者;伴有严重哮喘、支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病及特发性肺间质纤维化者;精神类疾病患者;肝硬化、恶性肿瘤患者;肾衰竭、伴有血液系统疾病的患者。

退出标准:受试者在入选后不配合回访及失访对象。

### 1.3 主要仪器与试剂

优利特 2981 型全自动血液血常规血球血细胞检测仪(荷兰飞利浦公司),Infinite F50 型酶标仪(中国帝肯公司),64 排 CT 机(荷兰飞利浦公司),CX50 型 Acuson 超声心动图仪(荷兰飞利浦公司)。

### 1.4 检查方法及观察指标

取受试者的晨起空腹血,检测受试者的血常

规、超敏 CRP、降钙素原、生化+血脂四项、甲状腺功能、凝血功能、尿常规、NT-proBNP 的浓度和 D 乳酸;并利用超声心动仪评估入组对象的心功能参数,包括:射血分数(LVEF)及左心室舒张期容积(LVEDV);利用 64 排 CT 评价患者降结肠至乙状结肠的水肿情况,计算降结肠至乙状结肠的平均肠壁厚度(aCWT);并对所有受试者入院时和出院时的 LVEF、LVEDV、乳酸进行前后比较,以 LVEF 比值、LVEDV 比值、乳酸比值来观察肠内营养干预前后患者的相关指标是否改善;统计两组受试者的平均住院天数、住院费用以及病死率。

### 1.5 统计学方法

所有统计学资料均采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计量资料使用  $\bar{x} \pm s$  表示,两独立样本采用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验或者秩和检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组受试者 NT-proBNP 及心功能的比较

为明确早期予以肠内营养对中重度心功能不全患者心功能的影响,我们对两组受试者入院和出院前血液中的 NT-proBNP 以及心脏超声相关参数进行了比较,结果见表 1。尽管早期予以肠内营养对于心功能不全患者的 LVEF 及 LVEDV 并无显著影响,但是试验组患者出院前 NT-proBNP 较对照组显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

### 2.2 两组受试者出院当天和入院当天血液中 D 乳酸比值的比较

为进一步明确早期开通肠内营养对中重度心功能不全患者肠道黏膜通透性的影响,我们分别对两组受试者干预前后血液中的 D 乳酸浓度进行了比较,结果见表 2。予以肠内营养的试验组患者血液中 D 乳酸浓度较对照组显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

### 2.3 两组受试者出院前降结肠至乙状结肠的平均肠壁厚度比较

既往研究显示心功能不全患者存在严重的肠壁水肿,这也是触发心功能不全患者肠黏膜损伤、内毒素入血以及心源性恶液质发生、发展的重要原因<sup>[7]</sup>。为进一步证实早期开通肠内营养对慢性心功能不全患者肠道的保护作用,我们对两组受试者出院前的 aCWT 进行了比较,试验组的平均肠壁厚度较对照组有改善,差异有统计学意义[(2.62±0.23) mm vs. (3.69±0.16) mm,  $t = 4.3265$ ,  $P < 0.001$ ]。

### 2.4 两组受试者平均住院天数以及院内病死率的比较

鉴于早期开通肠内营养对慢性心功能不全患者肠道黏膜具有潜在的保护作用,我们对两组受试者的平均住院天数、住院费用以及院内病死率进行

了统计分析,见表 3。相对于对照组,试验组平均住院天数以及住院费用显著下降,差异有统计学意义

( $P < 0.01$ ),而院内病死率差异无统计学意义。

表 1 两组受试者 NT-proBNP 及心功能的比较

组别	入院 NT-proBNP/ (pg · mL <sup>-1</sup> )	出院 NT-proBNP/ (pg · mL <sup>-1</sup> )	LVEF 比值	LVEDV 比值
试验组	2342 ± 142.75	792.15 ± 102.75	0.93 ± 0.12	1.23 ± 0.03
对照组	2476 ± 132.75	1082.26 ± 246.78	0.92 ± 0.06	1.18 ± 0.06
<i>t</i>	1.263	6.642	1.859	1.116
<i>P</i>	0.080	<0.001	0.069	0.074

表 2 两组受试者出院当天和入院当天血液中 D 乳酸比值的比较

组别	入院 D 乳酸/ (pg · mL <sup>-1</sup> )	出院 D 乳酸/ (pg · mL <sup>-1</sup> )	D 乳酸 比值
试验组	5604.74 ± 243.26	953.42 ± 72.20	0.16 ± 0.06
对照组	5239.36 ± 206.91	2653.23 ± 66.72	0.48 ± 0.13
<i>t</i>	0.5269	4.859	4.162
<i>P</i>	0.2312	0.001	0.001

表 3 两组受试者住院期间病死率的比较

分组	平均住院 天数/d	平均住院 费用/元	病死率 /%
试验组	6.06 ± 0.13	10 596.23 ± 106.45	6.41
对照组	9.12 ± 0.65	15 639.72 ± 189.80	7.59
<i>t</i>	9.5624	6.4263	1.12
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.059

### 3 讨论

CHF 是各种心血管类疾病患者发展的终末阶段,也是目前制约该类患者远期预后的重要原因。NT-proBNP 是评价心功能不全患者临床预后的重要指标<sup>[8]</sup>,近年来,随着基础研究以及临床试验的不断深入,越来越多的证据表明患者肠道功能的状态与心功能不全患者的心功能状态存在密切的联系<sup>[9]</sup>。Ikeda 等<sup>[10]</sup>研究发现,在住院的心功能不全患者中,门静脉淤血及肠道黏膜水肿程度与患者严重的心功能不全及临床不良预后存在密切的联系,在一定程度上反映了心功能不全患者右心功能的受损情况。Polsinelli 等<sup>[11]</sup>研究认为,患者心源性恶液质的发生与右心功能不全、内脏静脉系统淤血、肠道功能异常有关。在我们既往的研究中,通过比较不同程度心功能不全患者血液中 D-乳酸的浓度,我们发现随着心功能不全程度的加重,肠道黏膜屏障受损严重。以上研究提示肠道功能状态可能是影响该类患者心功能状态的重要因素。

肠道是人体最大的免疫系统组成部分,可分为三种主要的黏膜淋巴结构,即派尔斑、固有层和上皮<sup>[12]</sup>。正常情况下,人体内肠道黏膜屏障的完整

以及肠道免疫的存在可以有效隔绝肠道内微生物代谢产生的有毒有机物质,如胺类、醛类、三甲胺氮氧化物(TMAO)等,抑制肠道内菌群移位及内毒素入血<sup>[13-15]</sup>。然而,由于肠道血管表面受体构成的特殊性(α<sub>1</sub>受体优势)导致心排量减少时,肠道是最易受到波及的器官。目前的研究资料表明,慢性心功能不全时,肠黏膜淤血、水肿,可以严重影响肠道黏膜屏障的完整性,进而导致肠道内免疫系统的过度激活,炎症因子的过度释放<sup>[16-17]</sup>。近年来,研究已经证实,慢性心功能不全时,肠道功能的紊乱是慢性心功能不全患者心室重塑加剧,临床预后不佳的重要原因<sup>[18-20]</sup>。有鉴于此,本研究试图通过加强对慢性心功能不全患者的胃肠道保护,以此达到保护肠黏膜少受损害,抑制肠道内免疫系统过度激活,进而改善慢性心功能不全患者的临床预后的作用。

在我们的研究中,我们分别比较了两组慢性心功能不全患者血液中 NT-proBNP、D 乳酸的浓度,并比较了心脏超声相关参数、平均住院天数以及人均住院费用,我们发现慢性心功能不全患者均存在显著的肠黏膜受损,表现为血液中 D-乳酸浓度较正常人群显著升高,且肠道黏膜的水肿程度与心功能状态以及血液中 NT-proBNP 的浓度存在密切的联系,这与我们既往的研究报道一致。另外,通过比较早期肠内营养对肠黏膜通透性、心功能状态以及临床预后的影响,我们发现早期给予肠内营养的确可以显著降低心功能不全患者血液中的 NT-proBNP、D-乳酸浓度以及患者的住院天数、平均住院费用,改善其住院期间的临床不良事件,这可能与早期给予肠内营养可以减少慢性心功能不全患者的循环内液体负荷、改善黏膜屏障,减少机体内炎症因子的过度释放有关。然而,在我们的研究中,我们并未发现早期给予肠内营养可以改善患者的心脏射血分数以及心室舒张末大小,这可能与干预的时间有限相关。总之,在我们的研究中,我们发现早期开通中重度心功能不全患者的肠内营养有利于减轻该类患者的肠黏膜损伤,对减少该类患者的平均住院时间具有重要作用。

综上所述,我们认为对于慢性心功能不全的患者,尤其是中重度心功能不全的患者,早期予以肠内营养,可以减少循环液体负荷,促进肠道黏膜屏障的修复,进而改善其临床预后。该研究再次提示我们,对于临床上中重度心功能不全的患者,尤其是伴有肠道水肿的心功能不全患者,予以胃肠道保护的必要性。

#### 参考文献

- [1] Davison B, Cotter G. Why is heart failure so important in the 21st century? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(2):122-124.
- [2] Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia[J]. *Circ J*, 2013, 77(9):2209-2217.
- [3] Polsinelli VB, Sinha A, Shah SJ. Visceral Congestion in Heart Failure: Right Ventricular Dysfunction, Splanchnic Hemodynamics, and the Intestinal Microenvironment[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(6):519-528.
- [4] Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(6):485-495.
- [5] Branchereau M, Burcelin R, Heymes C. The gut microbiome and heart failure: A better gut for a better heart[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4):407-414.
- [6] 赵芯晨,王晶,何婧瑜,等. 慢性心功能不全患者血液中 D-乳酸与转化生长因子- $\beta$ 1 的相关研究[J]. *中国医学装备*, 2017, 14(12):101-103.
- [7] Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(21):1684-1691.
- [8] Zheng YR, Ye LF, Cen XJ, et al. Low NT-proBNP levels: An early sign for the diagnosis of ischemic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228:666-671.
- [9] Tang W, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3):137-154.
- [10] Ikeda Y, Ishii S, Yazaki M, et al. Portal Congestion and Intestinal Edema in Hospitalized Patients With Heart Failure[J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(7):740-751.
- [11] Polsinelli VB, Marteau L, Shah SJ. The role of splanchnic congestion and the intestinal microenvironment in the pathogenesis of advanced heart failure [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2019, 13(1):24-30.
- [12] Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(10):667-685.
- [13] Voros G, Ector J, Garweg C, et al. Increased Cardiac Uptake of Ketone Bodies and Free Fatty Acids in Human Heart Failure and Hypertrophic Left Ventricular Remodeling [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(12):e004953.
- [14] Li X, Sun Y, Zhang X, et al. Reductions in gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide in the circulation may ameliorate myocardial infarction-induced heart failure in rats, possibly by inhibiting interleukin-8 secretion[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1):779-786.
- [15] Betge S, Stingl M, Pfister W, et al. Investigation of bacterial translocation in chronic ischemic heart failure in the rat[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(1-2):93-100.
- [16] De Angelis E, Pecoraro M, Rusciano MR, et al. Cross-Talk between Neurohormonal Pathways and the Immune System in Heart Failure: A Review of the Literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7):1698.
- [17] Jia Q, Li H, Zhou H, et al. Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure[J]. *Cardiovasc Ther*, 2019, 2019:5164298.
- [18] Moludi J, Alizadeh M, Davari M, et al. The efficacy and safety of probiotics intervention in attenuating cardiac remodeling following myocardial infarction: Literature review and study protocol for a randomized, double-blinded, placebo controlled trial[J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2019, 15:100364.
- [19] Yang T, Qu H, Song X, et al. Luhong Granules Prevent Ventricular Remodelling after Myocardial Infarction by Reducing the Metabolites TMAO and LPS of the Intestinal Flora[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019:8937427.
- [20] Genki N, Hiromitsu K, Akihiro Y, et al. The intestine responds to heart failure by enhanced mitochondrial fusion through glucagon-like peptide-1 signalling [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(13):1873-1885.

(收稿日期:2021-05-18)