

间接测热法在脓毒症患者能量代谢的研究进展

刘远星^{1,2} 王茹^{1,2} 黄鑫^{1,2} 金艺华¹ 侯志凌¹ (通讯作者)

1 佳木斯大学临床医学院, 黑龙江佳木斯, 154000;

2 佳木斯大学附属第一医院急诊科, 黑龙江佳木斯, 154000;

摘要: 据2016年第三次国际会议共识, 脓毒症定义为“宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍”, 新定义相比旧定义, 不仅阐明了脓毒症存在器官功能障碍, 还说明严重的代谢紊乱。研究显示, 脓毒症患者高代谢、机体的营养需求增加, 其营养状态与疾病进展、治疗和预后密切相关, 对于该类患者的营养支持是我们研究的重点。既往多采用 Harris-Benedict 公式评估患者的能量代谢, 因脓毒症患者代谢紊乱, 实际能量消耗与预测公式计算值存在偏差, 据此对患者进行营养支持可能会造成营养不足或营养过度。间接测热法是测定患者能量消耗的“金标准”, 其通过测定耗氧量、二氧化碳产生量以及静息能量消耗, 反映机体的代谢状态, 为脓毒症患者存在的代谢问题提供重要信息。本文综述间接测热法在脓毒症患者中的研究进展、未来应用与探索, 讨论面临的挑战, 旨在为患者的治疗和早期诊断提供方向。

关键词: 脓毒症; 能量代谢; 间接测热法; 机制

DOI: 10.69979/3029-2808.25.12.058

引言

脓毒症被定义为与全身炎症反应综合征相关的高代谢状态, 用于与非感染情况相鉴别^[1]。然而该定义已不适用于当下。据最新标准, 脓毒症是“宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍”, 新定义阐明了脓毒症器官功能障碍, 及严重的代谢紊乱情况。深入研究脓毒症患者的代谢过程, 能更好指导诊断和治疗。临床测定能量代谢常使用预测方程 Harris-Benedict (HBE) 计算, 但预测结果与真实值偏差较大, 间接测热法作为测量机体能量代谢的“金标准”已用于评估人群的能量代谢^[2]。Achimrah 等^[3]人发表综述整理了最新技术创新及根据能量消耗制定营养处方的结果, 鼓励常规使用间接测热法优化营养保健。本综述阐述了当前间接测热法在脓毒症患者中的应用研究进展, 讨论了面临的挑战, 旨在准确监测危重患者能量代谢, 制订有效营养支持方案, 对维持患者机体能量平衡, 改善患者预后至关重要。

1 脓毒症患者的能量代谢

机体的总能量消耗 (TEE) 由基础能量代谢 (BEE)、饮食产热 (DIT) 和活动产热 (AEE) 构成, 即 $TEE = BEE + DIT + AEE$ 。危重患者和活动量少的患者, 静息能量消耗可近似于 BEE 和 DIT 之^[4]。脓毒症患者有不同程度的代谢紊乱, 测量其能量消耗困难。脓毒症患者体内发生反应的主要为分解代谢反应, 葡萄糖的代谢表现为糖异生增加, 乳酸增加, 出现胰岛素抵抗, 脂肪的代谢表现为脂质的氧化增加, 脂肪分解, 蛋白质的代谢表现为全身蛋白质分解代谢, 肌肉蛋白加速丧失^[5]。在最近的一项文献综述中, wasyluk 等^[6]人指出脓毒症患者存在多种

代谢途径的紊乱, 包括碳水化合物、脂类、酮体和氨基酸的代谢, 强调了线粒体功能障碍在脓毒症发病机制中的重要性。线粒体功能通过氧化磷酸化, 提供机体所需要的大部分能量。脓毒症患者线粒体电子传递链受损, 影响细胞呼吸, 随着脓毒症病程进展, 线粒体功能障碍, 新陈代谢减少, 细胞进入类似于冬眠样状态作为晚期的一种保护性反应, 待炎症消退后机体可进入恢复过程^[7]。

代谢障碍是脓毒症典型障碍, 可导致多种代谢途径的紊乱, 涉及内分泌系统和自主神经系统的变化。Wasy luk 等^[8]指出, 脓毒症患者能量消耗的变化与内分泌系统的失调有关, 尤其与神经激素轴 (下丘脑-垂体-靶腺轴) 的变化, 皮质醇的变化有关。在脓毒症患者中, 非促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 因子如炎症细胞因子 (IL-4、IL-6、TNF- α) 对于肾上腺的异常刺激使得 ACTH 与皮质醇血浆水平出现异常, 表现为皮质醇代谢减少和促肾上腺皮质激素合成抑制^[9]。在皮质醇水平升高的情况下, 危重患者的血浆促肾上腺皮质激素浓度反而较低, 这种现象被称为“ACTH-皮质醇解离, 皮质醇介导新陈代谢, 其水平高低都与死亡风险增加有关^[10]。我们还要清楚的是, 脓毒症的不同时期能量消耗不同, 急性期和慢性期差别大。这与急性期细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴轴产生 ACTH 急性期浓度增加, 后通过负反馈机制抑制促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 和 ACTH 的分泌, 使得 ACTH 浓度在慢性期下降^[11]。此时应调整营养支持策略, 以免出现过度喂养或营养不足。脓毒症的早期, 能量需求增加, 主要脂质动员和氧化提供。Nikolaj 等人实验表明, 与对照组相比, 在细菌内毒素给药构建的脓毒症模型中,

脂多糖 (LPS) 刺激脂肪分解增加, 导致血清游离脂肪酸增加, 这些机制可能导致脂肪分解的增加^[12]。总之, 脓毒症不仅影响患者代谢状态, 还可以作为疾病诊断和严重程度评估的重要指标。

2 脓毒症中的线粒体功能障碍

脓毒症表现为宿主对感染的反应失调, 影响细胞线粒体。线粒体是免疫细胞能量代谢的核心, 感染会使免疫细胞线粒体代谢改变。病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 在疾病发生发展中作用重要, 其中线粒体 DNA (mtDNA) 已成为研究人员的焦点。West 等^[13]研究指出, mtDNA 是有效的 DAMP, 可激活 TLR9、NLR、cGAS 和其他先天传感器触发促炎过程, 被免疫系统识别加剧反应。

线粒体通过氧化磷酸化产生 ATP, 提供机体约 95% 的能量, 线粒体功能异常多指因线粒体膜受到破坏、呼吸链抑制、酶活性降低、mtDNA 损伤等引起能量代谢障碍, 导致一系列损伤。其功能异常会导致 ATP 产生障碍, 活性氧增加, 导致炎症和器官损伤, 对脓毒症能量代谢的影响与线粒体电子传递链 (ETC) 复合物功能障碍有关, 尤其是复合物 I、III 和 IV^[14]。

脓毒症患者会出现细胞损伤, 与线粒体功能障碍导致的氧化应激有关^[15]。间接测热法 (IC) 通过监测氧气消耗 (VO₂) 与二氧化碳的产生 (VCO₂), 能反映脓毒症诱导的线粒体损伤。损伤细胞释放的线粒体 DNA 可与邻近的细胞的 NLRP3 结合, 激活炎症小体^{[16][17]}。释放促炎细胞因子, 导致全身炎症反应、组织损伤和器官功能障碍。此外, 线粒体功能障碍与脓毒症的炎症程度和结局相关, 但需进一步的研究。Manfredini 等^[18]发现线粒体功能障碍与小鼠脓毒症长期认知障碍有关, 激活线粒体生物发生或线粒体自噬可干预认知功能障碍, 或可作为减轻脓毒症患者认知功能障碍的潜在治疗策略。研究发现^[19], 败血症患者血浆中的线粒体 DNA 和核 DNA 升高。在另外一项队列研究中, 研究人员发现, mtDNA 水平的升高与患者死亡风险增加有关^[20]。mtDNA 参与了炎症和先天免疫系统的激活, 对于 mtDNA 作为脓毒症的潜在生物标志物的作用, 仍需要更多的研究。

3 间接测热法机制概述

间接热量测定 (IC) 是一种可以测量氧气消耗 (VO₂) 和静息能量消耗 (REE) 的代谢监测技术。研究发现, IC 能提供患者代谢状态特定信息, 区分有无脓毒症的患者, 与临床营养标准的预测方程式更具有特异性^[21]。目前, 间接量热法目前使用便携式代谢车预测能量消耗, 从面罩等吸入和呼出气体中取样分析代谢指标的分析。

对于测量结果, 要通过报告中的变异系数值评估有效性在测定期间要排除气管导管漏气、机器未充分校准, 给予镇静剂治疗、Fio₂ 的变化等可能导致结果不准确的因素^[22]。

评估机体能量需求有多个计算公式, 但研究表明, 方程计算的能量值与患者实际消耗的能量值差异较大, 机体的代谢状态会因疾病、药物、治疗操作等改变, 此时使用代谢车计算 REE 能更准确评估个体能量变化, 所以 IC 仍是评估能量代谢的金标准。Sunderland 等人运用 IC 和预测方程分组评估患者能量消耗, 最后得出的结论是 IC 的准确性更高^[23]。Zusman 等人通过比较测量与计算得到的能量代谢值之间的差别, 最后得出使用 IC 测量的 REE 来进行临床营养指导与降低患者死亡率有关^[24]。2017 年 Allingstrup 等^[25]评估了早期目标导向营养与标准化营养对重症监护病人的影响, 分组对比, 结果显示, 基于间接测热法的营养治疗在负能量和蛋白质平衡方面存在统计学差异。

在一项前瞻性的观察性研究中, 吴超等人纳入了 62 名入住 ICU 患者, 测量每位患者的 REE (MREE), 同时运用 Harris-Benedict 公式预测静息能量消耗 (PREE), 根据测量, 将患者分为高代谢组 (MREE/PREE 比值 ≥ 1.3) 和正常代谢组 (MREE/PREE 比值 < 1.3), 在调整了体重对代谢的影响后, 又分为存活者组和非存活者亚组, 前 5 天多数患者高代谢, 并且早期的高代谢与不良结局有关, MREE/PREE 比值的升高还可能与严重脓毒症患者预后差有关^[26]。因较高或较低的热量摄入对于危重症患者有害, 运用 IC 精确估计患者热量目标制定个性化的营养方案或可以改善这一现象^[27]。

一项实验研究中, Takayuki 等^[28]人使用 LPS 构建脓毒症小鼠模型, 分别予以注射生理盐水、低剂量和高剂量脂多糖, 运用 IC 和尿氮排泄来评估不同程度的脓毒症小鼠能量底物代谢改变, 发现脓毒症小鼠的能量底物代谢改变, 在脓毒症急性期, 脂质为主要的能量来源, 此发现为脓毒症患者治疗提供了新思路。虽然应激条件下评估能量代谢改变的方法多, 但大量研究表明, 间接测热法更准确有效。IC 可用于脓毒症早期诊断, 辅助临床诊断、提供建议及科研研究。1994 年 Marik 等人就运用 IC 评估了两种药物对于脓毒症全身及内脏氧利用的作用^[29]。

4 脓毒症患者的营养支持的重要性

当疾病严重影响患者正常摄入能量时, 我们需要向患者提供必要的营养支持。危重患者会出现包括全身炎症反应综合征、脓毒症、氧化应激、代谢紊乱, 甚至是多器官功能障碍综合征和死亡。IC 可用于指导临床设计能量处方, 动物实验中显示能量底物代谢变化程度取

决于脓毒症疾病程度。欧洲临床营养和代谢学会指南建议使用 IC 测量危重症患者热量需求,再依结果逐步给予营养支持,可以避免过度营养^[30]。代谢监测有助于医生早期识别此类患者。因此对于该类患者的热量估计要尽可能精确,而使用 IC 测量是较为准确的热量估计方法。所以通过 IC 对脓毒症患者进行营养支持是有效的。

脓毒症患者存在代谢紊乱,如何通过营养支持改善患者预后,提高生存率已被广泛研究。既往研究表明营养状况影响多种疾病预后。营养支持所需要的卡路里可通过预测方程和 IC 获得。长期以来人们一直使用乳酸来评估脓毒症的代谢过程,乳酸可以参与多种炎症的过程,并且其作用还受代谢状态、细胞类型和病理过程的影响。所以根据乳酸指标对脓毒症进行指导还是缺乏特异性的。Takayuki^[28]等人在小鼠脓毒症模型中证明能量底物代谢从葡萄糖转变为脂质代谢为主,这些变化与脓毒症严重程度有关,因此对于、脓毒症患者进行有效营养支持不容忽视。

5 间接测热法在脓毒症患者的可能性和局限性

运用 IC 测量脓毒症患者能量消耗理想上可行的,但在临床的实践中受多种因素限制。比如患者血气紊乱、用药、电解质紊乱及临床操作等会影响测量结果。现实世界中间接测热法还会受到设备和操作人员技术限制,且 IC 并非适用于所有地区和人群。目前 IC 通过便携式代谢车实施,在缺乏此设备的地区,临床医生多使用预测方程指导营养,如哈里斯-本尼迪克特方程,与其数据获得便捷性和可操作性有关。但患者代谢变化具有特征性且动态变化。尽管受限,临床决策中 IC 仍是来监测患者能量代谢的黄金标准,应根据患者差异制定个性化营养支持方案改善预后。未来需要进一步研究疾病严重程度与能量消耗关系并据此提供营养支持。因技术、设备和操作要求,IC 未大范围推广使用。

6 结语

运用间接测热法检测脓毒症患者能量代谢,根据患者能量消耗提供精准营养支持和个性化营养治疗方案。间接测热法反映的患者能量代谢障碍,为其治疗及病情判断提供潜在研究方向。该方法作为评估机体能量需求金标准,也可用于其他疾病严重程度的研究,但需要更多研究验证其在不同类型病人和医疗条件下的有效性和适用性。目前尚无预测脓毒症的结局的标志物,我们提出运用 IC 评估脓毒症患者代谢障碍,有望在严重脓毒症及器官功能障碍发生前进行早期识别。

利益冲突声明:本文作者声明不存在任何与本稿件相关的利益冲突。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *Jama*, 2016, 315(8):775-787.
- [2] Zusman O, Kagan I, Bendavid I, et al. Predictive Equations versus Measured Energy Expenditure by Indirect Calorimetry: A Retrospective Validation [J]. *Clinical Nutrition*, 2018;S0261561418301717. DOI:10.1016/j.clnu.2018.04.020.
- [3] Achamrah N, Delsoglio M, De Waele E, et al. Indirect calorimetry: The 6 main issues [J]. *Clinical nutrition*, 2021(1):40.
- [4] Haugen H A, Chan L N, Li F. Indirect Calorimetry: A Practical Guide for Clinicians [J]. *Nutrition in Clinical Practice*, 2007, 22(4):377-388.
- [5] Tappy L, René Chiol ro. Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure [J]. *Critical Care Medicine*, 2007, 35(9 Suppl):531-4.
- [6] Wasyluk W, Zwolak A. Metabolic Alterations in Sepsis [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(11):2412.
- [7] Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. [J]. *Critical Care Medicine*, 2007, 35(Suppl):S441.
- [8] Wasyluk W, Wasyluk M, Zwolak A. Sepsis as a Pan-Endocrine Illness-Endocrine Disorders in Septic Patients. [J]. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 2021(10).
- [9] Stockland W L, Meade R J, Nordstrom J W. Lysine, methionine and tryptophan supplementation of a corn-meat and bone meal diet for growing swine. [J]. *Journal of Animal Science*, 1971, 32(2):262.
- [10] Bornstein S R, Engeland W C, Ehrhart-Bornstein M, et al. Dissociation of ACTH and glucocorticoids [J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2008, 19(5):175-180.
- [11] Annane D, Pastores S M, Arlt W, et al. Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI): A Narrative Review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [J]. *Critical Care Medicine*, 2017.

- [12]Nikolaj R , Ermina B , Holm T H ,et al.Regulation of Lipolysis and Adipose Tissue Signaling during Acute Endotoxin-Induced Inflammation: A Human Randomized Crossover Trial[J].Plos One, 2016, 11(9):e0162167.
- [13]West A P , Shadel G S .Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology. [J].Nature Reviews Immunology, 2017.
- [14]Glòria Garrabou, Constanza Morén, Sònia López, Ester Tobías, Francesc Cardellach, scar Miró and Jordi Casademont.The effects of sepsis on mitochondria. [J].Journal of Infectious Diseases, 2012, 205(3):392-400.
- [15]Hui,Zhang,Yong-Wen,et al.Potential therapy strategy: targeting mitochondrial dysfunction in sepsis[J].Military Medical Research, 2019, v. 6(03):54-65. DOI:CNKI:SUN:JYDX.O. 2019-03-007.
- [16]Moltke J V , Ayres J S , Kofoed E M ,et al.Recognition of bacteria by inflammasomes. [J].Annual Review of Immunology, 2013, 31(1).
- [17]Kelley N , Jeltema D , Duan Y ,et al.The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation[J].International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(13):3328.
- [18]Manfredini A , Constantino L , Pinto M C , et al.Mitochondria dysfunction is associated with long-term cognitive impairment in an animal sepsis mode[J].Clinical Science, 2019, 133(18):CS20190351.
- [19]Dwivedi, Dhruva J ,Liaw,et al.Comparison of the Proinflammatory and Procoagulant Properties of Nuclear, Mitochondrial, and Bacterial DNA[J].Shock: Molecular, cellular, and systemic pathobiological aspects and therapeutic approaches = The official journal of the Shock Society, the European Shock Society, the Brazilian Shock Society, the International Federation of Shock Societies, 2015.
- [20]Circulating Mitochondrial DNA in Patients in the ICU as a Marker of Mortality: Derivation and Validation[J].PLoS Medicine, 2013, 10(12).
- [21]Julie - Kathryn Graham, Nasser E R , Jenkins D ,et al.Clinical metabolic monitoring to inform metabolic dysregulation in sepsis[J].Journal of advanced nursing, 2023(12):79.
- [22]Haugen H A , Chan L N , Li F ., [J].Nutrition in Clinical Practice, 2007, 22(4):377-388.
- [23]Sunderland P M , Heilbrun M P .Estimating energy expenditure in traumatic brain injury: comparison of indirect calorimetry with predictive formulas. [J].Neurosurgery(2):246[2024-09-09].
- [24]Zusman O , Singer P .Resting energy expenditure and optimal nutrition in critical care: how to guide our calorie prescriptions[J].Critical Care, 2017, 21(1).
- [25]Matilde Jo Allingstrup, Jens Kondrup, Jørgen Wiis,et al.Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial[J].Intensive Care Medicine, 2017.
- [26]Wu C , Wang X , Yu W ,et al.Hypermetabolism in the Initial Phase of Intensive Care Is Related to a Poor Outcome in Severe Sepsis Patients[J].Annals of Nutrition and Metabolism, 2015.
- [27]Zusman O , Theilla M , Cohen J ,et al.Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study[J].Critical Care, 2016, 20.
- [28]Takayuki IraharaNorio SatoKosuke OtakeShigenobu MatsumuraKazuo InoueKengo IshiharaTohru FushikiHiroyuki Yokota.Alterations in energy substrate metabolism in mice with different degrees of sepsis[J].Journal of Surgical Research: Clinical and Laboratory Investigation, 2018, 227.
- [29]Marik P E , Mohedin M .The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. [J].Jama, 1994, 272(17):1354.
- [30]Singer P , Blaser A R , Berger M M ,et al.ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J].Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 2019, 38(1):48-79.