

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.08.016

1例新型冠状病毒肺炎危重型患者的营养支持分析及药学监护*

王静,王月静,王琳,涂杰霞,任雪松,柯英,蒋正方[△]

(四川绵阳四〇四医院,四川 绵阳 621000)

摘要:目的 探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)危重型患者营养支持的药学监护要点,为后续治疗提供参考。方法 以医院收治的1例COVID-19危重型患者为研究对象,关注其营养方案的制订和调整,监护其症状体征、相关营养和生化指标变化,分析药师的药学监护要点。结果 该患者的营养治疗方案制订做到了个体化,经过肠内外营养的支持治疗,其前白蛋白(PA)、白蛋白(ALB)等营养指标恢复正常;通过鼻饲给药的药物种类较多,用药过程中避免了药物的相互作用;治疗过程中发生了轻微腹泻、腹胀、便秘不适及三酰甘油(TG)升高的情况,均经干预后改善。结论 COVID-19危重型患者治疗措施复杂,药师在进行药学监护时除了要关注患者的营养方案外,还需评估其用药依从性,做好用药及饮食教育,监测肠内外营养与其他治疗药物间的相互作用,防治胃肠道、代谢性等并发症。

关键词:新型冠状病毒肺炎;营养支持;药学监护;药物相互作用;药品不良反应

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)08-0052-04

Nutritional Support and Pharmaceutical Care of a Critically Ill Patient with Coronavirus Disease 2019

WANG Jing, WANG Yuejing, WANG Lin, TU Jiexia, REN Xuesong, KE Ying, JIANG Zhengfang

(Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan, China 621000)

Abstract: Objective To investigate the key points of pharmaceutical care of nutritional support for a critically ill patient with coronavirus disease 2019(COVID-19), and to provide reference for the subsequent treatment of COVID-19. **Methods** A critically ill patient with COVID-19 admitted to our hospital was taken as the research object, the formulation and adjustment of nutrition plan were concerned, the changes of symptoms and signs, related nutrition and biochemical indexes were monitored, and the key points of pharmaceutical care provided by pharmacists were analyzed. **Results** The formulation of the nutritional treatment plan for this patient was individualized. After the enteral and parenteral nutrition support treatment, the nutritional indexes such as prealbumin(PA) and albumin(ALB) have returned to the normal range. There were many types of drugs administered through nasal feeding, and the drug interactions were avoided during medication. Slight diarrhea, abdominal distention, constipation discomfort and elevated triglycerides(TG) occurred during the process of treatment, all of them improved after the intervention. **Conclusion** The treatment of critically ill patients with COVID-19 is complicated. During the monitoring of these patients, pharmacists should not only pay attention to the nutritional plan, but also need to evaluate their medication compliance, do a good job in medication and diet education, monitor the interaction between enteral and parenteral nutrition and other therapeutic drugs, prevent and treat gastrointestinal, metabolic and other complications caused by enteral and parenteral nutrition.

Key words: coronavirus disease 2019; nutrition support; pharmaceutical care; drug interactions; adverse drug reactions

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)分为轻型、普通型、重型和危重型,重症患者的治疗措施较复杂,包括抗病毒、抗菌、循环支持、营养支持等^[1]。积极的营养支持既能生命活动提供能量、电解质等,还能避免由于

*基金项目:四川省绵阳市新型冠状病毒感染肺炎疫情防控应急科研项目[2020YJKY013];四川省高校人文社会科学重点研究基地科研项目[SWFZ19-Y-40]。

第一作者:王静,女,硕士研究生,药师,研究方向为医院药学和临床药学,(电子信箱)18780184507@163.com。

[△]通信作者:蒋正方,男,硕士研究生,硕士研究生导师,主任医师,研究方向为脑血管外科学,(电子信箱)jiangfangzheng@sina.com。

- analysis[J]. Ann Intern Med, 2015, 163:519.
- [12] GUAN WJ, NI ZY, HU Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China[J/OL]. N Engl J Med, 2020; 1-13. doi:10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print].
- [13] YANG X, YU Y, XU J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J/OL]. Lancet Respir Med, 2020; 1-7. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print].
- [14] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11): 1061-1069.

(收稿日期:2020-03-18)

营养不良对呼吸肌功能造成的损害,改善通气动力和感染控制效果^[2]。营养治疗作为 COVID-19 患者综合治疗措施的核心内容之一,相关药物的药学监护十分关键^[3]。但疫情的防治工作中,临床药师在救治过程中的参与度相对较低。现以我院收治的 1 例 COVID-19 危重型患者为研究对象,结合其病情及相关指标变化,回顾性分析营养药物治疗方案制订和调整的细节,探讨 COVID-19 危重型患者营养支持的药学监护要点,为提高后续治疗患者的安全性和有效性,以及改善预后提供参考。

1 临床资料

患者,男,33岁,体质指数(BMI)23.36 kg/m²。2020年1月14日出现疲乏,多次测体温发热,最高38.9℃,伴乏力、肌肉酸痛、头晕及头部胀痛。1月25日,就诊于当地县人民医院,胸部CT示左肺下叶背段感染,予抗菌药物抗感染治疗。发病过程中出现胸闷、气紧等症状,伴加重。2月1日,开始出现头痛、头昏,伴食欲减退,治疗效果不佳。2月3日,转诊于上级医院,查血液分析、肝肾功能等指标后予对症治疗,患者有与从武汉返家人员聚餐史。本市新冠肺炎专家组会诊考虑为新冠肺炎疑似病例。

2月4日,转入我院定点隔离治疗,入院体格检查示体温37.9℃,脉搏106次/分,呼吸21次/分,血压144/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),血氧饱和度(SpO₂)91%。2月5日,新型冠状病毒核酸检测呈阳性,动脉血氧分压100.8 mmHg,吸氧浓度40%。临床诊断:病毒性肺炎,新冠肺炎危重型;细菌性肺炎;I型呼吸衰竭;肝功能损害;凝血功能异常。治疗方案:予无创呼吸机辅助呼吸,重组人干扰素 α -2a注射液、洛匹那韦/利托那韦片、盐酸阿比多尔片抗病毒治疗,注射用亚胺培南西司他丁抗感染治疗,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、血必净注射液对症抗感染治疗,静脉滴注人免疫球蛋白(PH4)调节免疫,注射用低分子肝素钠抗凝,枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊调节肠道功能,复方二氯醋酸二异丙胺针保肝治疗。

2 营养支持过程

2月7日,患者24h总输入1604 mL,饮入1250 mL,尿量4000 mL,大便200 g。营养支持期间患者出入量及相关营养指标变化见表1,肝肾功能等生化指标变化见表2。前白蛋白(PA)121.04 mg/L↓,白蛋白(ALB)31.1 g/L↓,均低于正常范围。患者目前处于严重感染状态,应激消耗大。补充诊断为低蛋白血症。当日开始静脉补充白蛋白10~20 g,1次/日,启动肠内营养(EN)支持,给予肠内营养乳剂 TPF 200 mL/次,鼻饲管注药,每4h 1次。

2月14日,患者俯卧位通气,EN减量,肠内营养乳

表1 营养支持期间患者的体质指数、出入量及相关营养指标变化

时间	BMI(kg/m ²)	入量(mL)	出量(mL)	PA(mg/L)	ALB(g/L)
2月5日	23.36	1790.0	3212.5	-	-
2月6日	23.36	3740.0	3362.5	135.21	35.90
2月7日	23.36	2854.5	4050.0	121.04	31.10
2月8日	23.36	2995.2	1960.0	128.30	29.50
2月9日	23.36	3276.4	2332.5	142.75	29.00
2月10日	23.36	2983.9	3902.5	198.21	30.60
2月11日	23.36	3352.5	3210.0	236.53	31.00
2月12日	23.36	3151.7	2725.0	249.34	30.70
2月13日	23.36	2318.8	2900.0	-	-
2月14日	23.36	2769.0	2285.0	213.79	31.20
2月15日	23.36	1614.2	3080.0	202.75	35.90
2月16日	23.36	2735.6	2000.0	197.96	33.20
2月17日	23.36	2696.0	2821.0	237.98	33.80
2月18日	23.36	3310.0	2835.0	-	-
2月19日	23.36	2009.6	2902.5	-	34.60

注: BMI 为体质指数, PA 为前白蛋白, ALB 为白蛋白。

表2 营养支持期间患者的相关生化指标

时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	CREA (μ mol/L)	UA (μ mol/L)	GLU (mmol/L)	TG (mmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)
2月5日	-	-	81	254	7.6	0.86	-	0.84
2月6日	125.8	88.2	102	300	8.0	-	2.17	1.06
2月7日	160.0	85.7	99	323	8.2	-	2.16	0.90
2月8日	97.5	32.9	83	248	11.7	-	2.09	0.70
2月9日	72.0	26.6	72	175	13.7	-	2.08	0.59
2月10日	74.3	50.5	83	191	11.5	-	2.20	0.95
2月11日	70.7	31.8	75	152	11.8	-	2.15	0.73
2月12日	61.1	52.8	64	137	8.8	-	2.18	0.96
2月13日	-	-	64	123	7.9	1.88	-	0.97
2月14日	66.0	41.8	77	104	9.3	-	2.98	0.73
2月15日	55.1	30.3	74	155	10.4	-	2.18	1.21
2月16日	53.8	31.0	72	133	-	3.70	2.22	0.85
2月17日	52.7	24.4	74	124	-	1.99	2.19	0.96
2月18日	-	-	-	-	-	-	-	-
2月19日	64.8	33.4	71	98	-	-	-	-

注: ALT 为丙氨酸氨基转移酶, AST 为天门冬氨酸氨基转移酶, CREA 为肌酐, UA 为尿酸, GLU 为葡萄糖, TG 为三酰甘油, Ca 为钙[因患者有低蛋白血症,故表中的钙离子浓度为校正钙离子浓度,校正钙离子浓度=测量血钙浓度+0.8×(4.0-血白蛋白浓度)^[8], P 为磷]。

剂 TPF 150 mL/次,每4h 1次。2月15日,加用肠外营养(PN)支持补充能量, C14-24 脂肪乳注射液 75 g 静脉滴注。2月16日,患者三酰甘油(TG)3.70 mmol/L↑,减少脂肪乳用量,即 C14-24 脂肪乳注射液(大豆油)50 g。2月16日, ALB 33.2 g/L↓,偏低,加用氨基酸补充合成蛋白原料,并补充维生素,给予复方氨基酸注射液(18AA-VII)20.65 g、注射用水溶性维生素 H

483.865 mg 静脉滴注, 20~40 滴/分, 注射用脂溶性维生素(Ⅱ) 1 复方, 静脉滴注, 15 滴/分。同时 EN 方案调整为肠内营养乳剂 TPF 50~150 mL/次, 每 4 h 1 次, 视情况而定。2 月 19 日, 停用 PN, 维持 EN、白蛋白治疗。2 月 20 日, 患者一般状况好转, 已可经口进食, 停用肠内营养乳剂, 予序贯营养膳食支持治疗。3 月 13 日, 患者症状、各项指标均明显改善, 解除隔离, 出院。

3 用药监护

3.1 初始营养支持方案

营养支持方案选择: 2 月 7 日, 患者低蛋白血症, 提示近期营养状况严重不良, 需加强营养支持。NRS 2002 营养风险筛查^[4], 患者 BMI 23.36 kg/m², 前 1 周食物摄入量为正常需要量的 0~25% 计 3 分, 疾病诊断为新冠肺炎危重症计 2 分, NRS 2002 总评分为 5 分, >3 分具有营养不良风险, 应给予营养支持。根据临床营养诊疗指南推荐意见^[5], 在患者胃肠道结构及功能允许的前提下首先考虑选择 EN 作为其主要营养支持方案, 以维护肠的屏障功能。患者无 EN 使用禁忌证, 可采用 EN 补充营养, 后期根据消化吸收及病情变化情况, 判断是否联合 PN。该患者呼吸困难, 已气管插管, 选择鼻肠道途径短期进行营养支持较适宜^[2]。EN 选择营养成分完整、接近正常饮食组成的整蛋白型肠内营养制剂, 即肠内营养乳剂 TPF 每次 200 mL, 每 4 h 1 次, 按 25~30 kcal/kg 供给, 符合中华医学会肠内肠外营养学分会对 COVID-19 患者医学营养治疗的建议^[6]。

初始 EN 输注: 根据《肠内营养临床药学共识》^[4], 初始营养支持能量摄入应低于计划最大能量, EN 应低浓度、低剂量、低速率滴注, 让肠道逐步适应。该患者首日补充肠内营养乳剂 TPF 200 mL, 每 4 h 1 次; 第 2 日, 肠内营养乳剂 TPF 250 mL, 每 4 h 1 次; 第 3 日, 肠内营养乳剂 TPF 1 500 mL, 1 次/日。此营养方案符合逐步输注要求。但共识建议, 第 1 日营养补充使用 1/4 总需要量, 如患者耐受良好, 第 2 日可增至 1/2 总需要量, 第 3 日、4 日增至全量^[4]。另广东省针对 COVID-19 患者的营养诊疗方案也提出, 营养支持的早期或严重应激状态下, 应给予允许性低热卡 10~15 kcal/(kg·d)^[7]。该患者前几日能量补充均大于以上建议, 后续需关注胃肠道耐受性, 以及时调整营养支持方案, 提高患者的依从性。

3.2 营养支持方案调整

肠内与肠内联合肠外的过渡: 2 月 15 日, 分析患者 24 h 出入量发现, 摄入较少, 排出较多, 且近日肌酐、尿酸均低于正常量(详见表 1 和表 2), 提示营养消耗较大, 需加用 PN 支持补充能量。药师估算患者的目标热量^[8], 静息状态下基础能量消耗(BEE)=66.47+13.75×67.5+5.0×170-6.76×33=1 621.52 kcal/d, 总能量消耗(TEE)=BEE×活动指数×应激指数=

1 621.52×1.2×1.2=2 334.98 kcal/d, 每日液体量=1 500+(67.5-20)×20=2 450 mL。当日, ALB 正常, PN 暂只加脂肪乳, 即 C14-24 脂肪乳注射液 75 g。计算现 1 日补充能量总计 2 100 kcal, 虽略低于患者的每日需求, 但略高于 25~30 kcal/kg 的补充标准^[6], 后需监测相关营养指标和血脂等生化指标, 评估营养补充情况。

肠外营养组分选择: 2 月 16 日, 患者 ALB 转低, 需加用氨基酸补充合成蛋白原料。需注意, 患者入院肝功损害, ALT 一直高于正常值, 考虑主要为病毒侵袭所致, 不排除免疫介导的炎症, 故应在保肝基础上, 选用富含支链的氨基酸。因支链氨基酸主要经过肌肉代谢被机体利用, 使用高比例的支链氨基酸可减轻肝脏代谢负担^[9], 利于该患者的治疗。最终选用复方氨基酸注射液(18AA-VII) 20.65 g, 蛋白质补充量符合 1.0~2.0 g/(kg·d) 标准^[6-7]。药师需重点关注患者的肝功能变化, 积极防治因输注肠内外营养导致的肝功能进一步恶化。

序贯饮食和营养指标监护: 2 月 20 日, 患者情况进一步好转, 已可经口进食, 活动增加, 无明显呼吸困难。24 h 出入量平衡, 体温 36.5℃, 呼吸 20 次/分, SpO₂ 98%, TG, PCT, CRP 及电解质等无明显异常, 故停用 EN。序贯营养膳食以支持治疗为主, 此时药师需对患者进行饮食教育, 即少食多餐, 摄入利于吞咽和消化的流质食物, 注意补充优质蛋白、维生素。随着病情的好转, 逐步向普通膳食过渡^[10]。后续治疗患者血钾转低, 已通过饮食补充。监护其后期生命体征、出入量、相关营养参数, 未再次出现异常。3 月 13 日, 患者临床症状明显改善, 复查胸部 CT 示病灶吸收期, 2 次核酸检测呈阴性, 解除隔离, 出院。

3.3 肠内外营养与其他治疗药物的相互作用

营养支持期间, 患者使用了重组人干扰素 α-2a 注射液、洛匹那韦/利托那韦片、盐酸阿比多尔片、注射用亚胺培南西司他丁、低分子肝素等多种药物; 其中在营养支持期间通过鼻饲途径给药的有洛匹那韦/利托那韦片、盐酸阿比多尔片、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊等药物。具体使用时间见图 1。

根据药品说明书, 肠内营养乳剂 TPF 和注射用脂溶性维生素均含维生素 K, 与香豆素类抗凝剂禁用, 该患者使用的是低分子肝素抗凝, 避免了以上相互作用。注射用水溶性维生素含维生素 B₆、叶酸、维生素 B₁₂, 会降低左旋多巴、苯妥英钠的血药浓度, 影响羟钴胺治疗某些视神经疾病的疗效, 该患者未使用以上治疗药物。患者使用的注射用甲泼尼龙琥珀酸钠主要经 CYP3A4 酶代谢, 而同时应用的洛匹那韦/利托那韦片是 CYP3A 的体外抑制剂, 会增加前者的血药浓度。该患者使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠的最大剂量为 120 mg/d, 低于 2 mg/(kg·d), 符合诊疗指南建议^[1]。根据患者每

鼻饲用药	2/7	2/8	2/9	2/10	2/11	2/12	2/13	2/14	2/15	2/16	2/17	2/18	2/19
肠内营养乳剂 TPF			200 mL/q4h			250 mL/q4h	1 500 mL/qd	150 mL/q4h			50 ~ 150 mL/q4h		
洛匹那韦利托那韦片					400 mg/100 mg bid								
盐酸阿比多尔片							0.2 g/tid						
枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊							500 mg/tid						
泮托拉唑钠肠溶胶囊							40 mg/qd						
枸橼酸莫沙必利分散片							5 mg/tid						
蒙脱石散			3 g/tid										3 g/tid
二甲硅油片				50 mg/tid									
盐酸氨溴索片										60 mg/tid			

注:q4h 为 1 次/4 小时,tid 为 3 次/日,bid 为 2 次/日,qd 为 1 次/日。

图 1 同时使用鼻饲药物及使用时间

日病情变化,该药剂量会有所调整,更好地避免了由于两药相互作用造成的类固醇毒性。另外,蒙脱石散具有层状结构及非均匀电荷分布,吸附力较强,会影响同服药物的吸收和疗效,该患者实际使用时已与其他需用药物间隔 1 h 以上^[11],较好地避免了相互作用。未发现患者使用其他存在相互作用的药物,且营养支持期间未发生因药物相互作用引起的不良反应。

3.4 肠内外营养药品不良反应

药师在患者营养支持全过程需监护患者相关的生命体征、症状,还需监测其血糖、血脂、电解质等指标水平,关注药品不良反应。该患者出现过轻微腹泻、腹胀、便秘等不适症状,考虑与 EN 初始输注浓度和剂量,以及同时使用抗病毒药及长期卧床有关,已通过 EN 减量及相关对症药物治疗后缓解;期间血糖有反复,可能跟糖皮质激素加减量有关,停激素治疗后血糖恢复正常。2 月 16 日,患者 TG 3.70 mmol/L ↑,考虑脂肪乳用量偏大和应用洛匹那韦/利托那韦药物有关,通过减量 C14-24 脂肪乳注射液和停用洛匹那韦/利托那韦片, TG 恢复正常。患者入院肝功能异常,在保肝治疗基础上,使用肠内外营养药物后肝功能损伤未加重(肝功能指标变化见表 2),无肝脏相关代谢并发症。

4 药学监护要点

此例 COVID-19 危重型患者,合并呼吸衰竭、肝功能损伤、低蛋白血症等多种并发症,选择治疗药物需十分谨慎。营养支持作为新冠肺炎重症患者药物治疗的一个重要环节^[6],药师的参与可更多关注患者营养药物选择与应用相关问题。药学监护时,药师应注重以下几个方面:1)监护患者的生命体征、出入量及相关营养指标等情况,观察其营养改善状况;2)患者初次接受肠内营养支持治疗,应低浓度、低剂量开始,并逐步增量,评估用药依从性;3)做好用药、饮食教育工作,保证营养支持治疗效果;4)COVID-19 危重型患者治疗复杂,需监测肠内外营养与药物间的相互作用,根据其病情变化,对营养支持治疗方案及其他用药进行调整;5)积极

防治应用肠内外营养造成的胃肠道、代谢性等并发症。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-05) [2020-03-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [2] 徐佳强,曾芳,吴艳,等. 新型冠状病毒感染肺炎重症患者的营养支持及监护建议[J/OL]. 中国医院药学杂志,2020,40(5):1-3. (2020-02-18) [2020-03-09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.r.20200218.0954.002.html>.
- [3] 姜赛平,李璐,茹仁萍,等. 2019 冠状病毒病(COVID-19)重型/危重型患者用药管理经验[J/OL]. 浙江大学学报(医学版),2020,49(1):1-15. (2020-03-06) [2020-03-10]. <http://www.zjujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.01>.
- [4] 广东省药学会. 肠内营养临床药学共识(第二版)[J]. 今日药学,2017,27(6):361.
- [5] 中华医学会肠外肠内营养学会. 临床诊疗指南:肠外肠内营养分册(2008 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:16-22.
- [6] 中华医学会肠内肠外营养学会专家组. 关于新型冠状病毒肺炎患者的医学营养治疗专家建议[J]. 中华普通外科学文献:电子版,2020,14(1):1.
- [7] 谭荣韶,方仕,刘喜红,等. 广东省新型冠状病毒肺炎疫情期间营养工作岗位防控指引及相关患者营养诊疗建议(第一版)[J/OL]. 广东医学:1-5. (2020-03-06) [2020-03-16]. <https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.20200531>.
- [8] 广东省药学会. 肠外营养临床药学共识(第二版)[J]. 今日药学,2017,27(5):289-303.
- [9] 李尧,李晓明,宋艳梅,等. 我院 5770 份肠外营养医嘱药物稳定性和选药合理性分析[J]. 中国药房,2017,28(20):2754-2757.
- [10] 杨月欣,杨晓光,马爱国,等. 新型冠状病毒肺炎防治营养膳食指导建议[J]. 营养学报,2020,42(1):1-2.
- [11] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学(第 17 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:501.

(收稿日期:2020-03-25)