

科研项目申请书

项目名称 先天性心脏病患儿围术期营养计划探讨

承担单位 上海儿童医学中心心胸外科

项目负责人 徐卓明 职务/职称 主任医师

联系人 徐卓明 手机 18930830783

电话 021-38626161

通讯地址 上海市东方路 1678 号心胸外科重症监护室

邮政编码 200127

起止日期 2015 年 06 月 01 日至 2017 年 05 月 31 日

2015 年 6 月

填写说明

一、 项目申请书各项内容，要求实事求是，逐条认真填写。表达要明确、严谨。外来语同时用原文和中文表达。第一次出现的缩写词，必须注出全称。

二、 本项目任务（合同）书用 **A4** 纸打印，于左侧装订成册，各栏空格不够时，请自行加页。通过电子版发送至世界健康基金会上海办公室。

一、项目目标和意义

1、研究目的

随着临床营养支持作为一种有效的治疗手段在临床各科广泛应用，其在临床治疗中的重要性也越来越为大家所关注，并日趋成为一门综合性、交叉性强的学科。本实验主要通过研究观察实施本营养计划的患儿出院的生长营养状况，完善建立最有效的术后营养支持方案，它包括：识别患者是否存在营养不良，或是否存在发生营养不良的趋势；对患者进行科学的营养评价并制订合理的营养支持；为患者提供安全规范，合理有效的营养支持。

2、研究背景

先天性心脏病(**congenital heart disease, CHD**,先心病)是胎儿期心脏及大血管发育异常而致的先天畸形,是小儿最常见的心脏病,是我国城市 0~5 岁婴幼儿死亡的首要原因^[1]。国外资料显示先心病患儿约占出生婴儿的 8~12%，国内发生率与国外相似。北京地区一项流行病学研究结果显示，北京的先心病的总发病率是 8.2%，死产死胎儿中先心病的发病率是 16.88%，活产儿中先心病的发病率是 6.7%^[2]。据此推算我国每年约有 15 万先天性心脏病患儿出生，其中复杂的、难治的或出生后易发生早期死亡的先心病约占 1/3^[1]，许多患儿长期处于带病状态，不能正常生活，给患者本人、其家庭及社会带来沉重的经济和心理负担。

随着近些年心血管手术技术以及围术期监护管理的改善，先天性心脏病（**Congenital Heart Disease, CHD**），特别是复杂型 CHD 患儿术后的存活率明显升高。然而，CHD 患儿围术期的死亡相关因素仍是值得关注的问题。营养不良和生长障碍一直都是青紫型先天性心脏病，特别是伴有肺高压的患儿常见的症状。从先心病类型来看，**Cameron** 等^[3]报道存在左向右分流的复杂型先心病或青紫型先心病患儿中营养不良的发生率较非复杂型先心病或非青紫型先心病患儿组高，**Varan** 等^[4]报道先心病患儿的营养不良与是否存在青紫、肺动脉高压有关，青紫伴肺动脉高压的先心病患儿最容易出现营养不良。于黎华^[5]通过对 512 例先天性心脏病患儿的研究中青紫型先心病组与非青紫型先心病组相比，容易引起慢性营养不良，且慢性营养不良的发生率明显高于后者，提示长期低氧血症导致机体各器官缺血，容易引起生长发育迟缓。因此，先心病患儿是蛋白质-能量营养不良的好发人群之一，0-3 岁和 6 岁以上的先心病患儿和青紫型先心病患儿更容易发生急、慢性营养不良。

此外,低出生体重儿及早产儿中,心脏缺损的发生率明显较正常足月儿高^[6],这类患儿的营养不良的原因包括出生前子宫内血流动力学异常、出生后吸收不良而能量消耗过高^[7]。此外,染色体的异常也是先心病患儿在子宫内发育不良的潜在原因^[8]。

由于先天性心脏病疾病造成的血流动力学异常,先天性心脏病患儿常存在缺氧、营养吸收不良、机体代谢紊乱、感染发生频繁等问题。机体组织的缺氧又可使患儿在喂养过程中表现出多种问题,如患儿的吸允能力差、喂养过程中易发生吐奶、喂养中易出现屏气等。这些喂养问题不仅使患儿直接摄入量减少,更使患儿母亲易对喂养过程产生焦虑,从而影响到患儿母亲的喂养实践,使患儿的营养摄入方面出现问题。加之疾病引起的患儿胃肠道营养吸收不良、机体代谢紊乱、频繁感染发生等。先天性心脏病患儿易发生营养不良而先天性心脏病是儿童时期病死率较高的疾病之一,大部分患儿需要手术治疗,而患儿自身的营养状况直接影响到手术的预后和康复。研究^[9]证明营养不良会使患儿住院费用增多、住院天数延长、术后并发症增多,甚至会造成患儿的手术结局不佳。对于暂不进行手术治疗的患儿,如发生营养不良,不仅其生长发育落后于同龄儿童,而且患儿发生继发感染的几率增高,最终引起其免疫功能降低,加重病情甚至危及生命^[10]。营养不良对患儿的不良影响表现可总结为:住院频率增加、手术结局不良、身长发育障碍和死亡率增高。因此,先天性心脏病患儿的营养状况是非常值得关注的。

报道指出^[11],手术后不正确的喂养方式将严重影响患儿的营养状况,甚至术后恢复情况,采取科学合理有效的胃肠营养计划,对患儿及家属而言至关重要。患儿照顾者的常规喂养实施状况,如母乳喂养情况、添加辅食情况等,也由多项研究证明和患儿营养问题密切相关。**Okoromah**等^[12]的研究发现,过早断奶可增加先心病患儿营养问题的发生。多项研究^[13,14]也发现不合理的添加辅食可增加婴幼儿营养不良率,其中一项研究结果提示可增加营养不良率高达 **67.72%**,如不能适当地添加食用油、禽肉类(包括肝、血)、营养素补充剂等都会增加婴幼儿营养不良发生率。这些结果提示,保证患儿母亲正确应对喂养过程中的常见喂养问题,正确实施母乳喂养,及时、合理添加各种辅食是降低先心病婴幼儿营养不良的重要措施。

自上世纪 70 年代以来,临床营养支持作为一种有效的治疗手段在临床上越来越受重视,并被广泛应用,许多病人因此而受益。然而,由于对临床营养支持的认识和有关理论与临床应用经验的不足,以致在临床应用中出现某些误区。营养制剂在临床上的滥用或不

规范使用，造成过多本可避免的并发症，使营养支持未能达到理想的临床效能。Wesley等^[15]提出在综合性医院中建立相应的临床营养支持团队，制定营养计划，用于判断病人有无营养支持的指征、减少并发症、提供有效的营养支持是必要的。其建立不仅不影响临床营养支持的应用，而使其在使用中更为规范、合理化。先心病婴幼儿母亲婴幼儿期常规喂养的良好实施与知识的普及和推广密切相关。国内对于先天性心脏病患儿母亲的喂养知识、态度和行为的研究很少，顾莺等^[16]进行了先天性心脏病患儿营养问题与母亲实施喂养的相关性研究。该调查结果提示先心病患儿母亲喂养相关知识严重缺乏，先心病患儿母亲的喂养观念存在很多误区，先心病患儿母亲在喂养时常处于紧张焦虑状态。我国先心病患儿母亲在婴幼儿期常规喂养知识和疾病相关喂养问题的应对知识方面都较缺乏，我国先心病患儿母亲在喂养态度方面不认同患儿应与其他同龄正常婴幼儿一样添加辅食，并且忽略了自身喂养对于患儿营养状况的影响，同时由于先天性心脏病患儿常见喂养问题的发生，患儿母亲常表现出焦虑的情绪状态。国内外研究结果提示，先心病患儿母亲的喂养知识、态度和行为现状较差，有待医务人员采取措施来改善这一现状。故制定科学合理的营养计划势在必行。

3、 研究意义

由于在复杂型先天性心脏病特别是左向右分流型心脏病患儿中生长发育迟缓的问题较为普遍，故目前迫切需要制定一份合理营养方案以促进围术期患儿体重及身高的正常生长。本课题主要追踪记录先天性心脏病患儿术后 1 年内的体重及身高增长状况，了解营养计划的实施在先天性心脏病婴幼儿术后早期喂养中的作用，了解患儿围术期的营养状况与术后早期恢复情况以及手术后预后的相关性，进一步完善患儿术后的喂养方式，目标通过指导正确的喂养方法协助改善患儿的预后，提高生活质量。

4、 参考文献

- [1] 沈晓明,王卫平.儿科学[M].第七版.北京:人民卫生出版社,2009:286-287.
- [2] 杨学勇.先天性心脏病的预防[D].北京协和医学院,2009:2
- [3] Cameron, J.W., Rosenthal, A., Olson, A.D. Malnutrition in hospitalized children with congenital heart disease. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995;149:1098–1102.
- [4] Varan B, Tokel K, Yilmaz G. Malnutrition and growth failure in cyanotic and acyanotic congenital heart disease with and without pulmonary hypertension[J]. Archives of disease in childhood, 1999, 81(1): 49-52.

- [5] 于黎华,蔡威. 先天性心脏病患儿 512 例营养评价[J]. 中国实用儿科杂志,2003,(04):387-388.
- [6] Rosenthal G L, Wilson P D, Permutt T, et al. Birth Weight and Cardiovascular Malformations: A Population-Based Study The Baltimore-Washington Infant Study[J]. American journal of epidemiology, 1991, 133(12): 1273-1281.
- [7] Schwarz S M, Gewitz M H, See C C, et al. Enteral nutrition in infants with congenital heart disease and growth failure[J]. Pediatrics, 1990, 86(3): 368-373.
- [8] Ades A, Johnson B A, Berger S. Management of low birth weight infants with congenital heart disease[J]. Clinics in perinatology, 2005, 32(4): 999-1015.
- [9] WillisM, Alfaro MP, Anderson J, et al. Nutritional status and short term surgical outcome in children with a single ventricle undergoing fontan completion[J]. Cardiology in the Young, 2009, 19: 134.
- [10] 于黎华,蔡威.218 例先天性心脏病病儿的营养评价[J].肠外与肠内营养,2000,7(4):1.
- [11] 朱世萍,余华. 婴幼儿营养不良与喂养方式的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 1999, 14(11): 708-710.
- [12] Okoromah C A N, Ekure E N, Lesi F E A, et al. Prevalence, profile and predictors of malnutrition in children with congenital heart defects: a case-control observational study[J]. Archives of disease in childhood, 2011: archdischild176644.
- [13] 聂少萍,马文军,李剑森,等. 广东省 24 个月以下婴幼儿营养不良影响因素 Logistic 分析[J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(8): 1067-1070.
- [14] 党少农,颜虹. 影响中国西部农村婴幼儿营养状况的因素[J]. 中华预防医学杂志, 2007, 41(108): 114.
- [15] Wesley JR. Nutrition support teams : past,present ,and future [J] .Nutrition in Clinical Practice,1995,1:219-228.
- [16] 顾莺,倪玉丹,曹育玲. 先天性心脏病患儿营养问题与母亲喂养行为的相关性研究[J]. 护

理研究: 上旬版, 2010, 24(10): 2570-2571.

二、主要研究内容、方案与技术路线

1、总目标

本实验主要通过对先心病患儿实施专业的营养支持方案，通过观察实施本营养计划的患儿的生长营养状况，完善建立最有效的术后营养支持方案，包括：识别患者是否存在营养不良；对患者进行科学的营养评价并制订合理的营养支持；针对不同种类的先心病患儿提供个性化的合理有效的营养支持。

2、特色和创新点

随着临床营养支持作为一种有效的治疗手段在临床各科广泛应用，其在临床治疗中的重要性也越来越为大家所关注，并日趋成为一门综合性、交叉性强的学科。本课题特色在于将外科治疗与临床营养支持结合，制定针对于先天性心脏病这一特殊病种的患儿营养支持计划，改善患儿围术期营养状况，提高术后生存率及生活质量。

3、研究对象入组

3.1 设计类型：单中心随机对照试验

随机化方法：①中心编码分配随机化：各中心按照拼音字母排序，对应 SAS 统计软件包产生的《中心编码分配随机数字》下的随机数字顺序，得到各中心的随机编码；②试验病例分配随机化：规定每个中心的单数病例为 A 组，双数病例为 B 组；③处理组分配随机化：若第 1 个随机数字大于第 2 个随机数字，则 A 组为实验组，B 组为对照组，反之，则 A 组为对照组，B 组为实验组。

3.2 入组/排除/终止标准

入组标准：心脏外科重症监护室接受治疗的中、重度营养不良的患儿，年龄小于 6 个月。

WHO 体重比身高 Z 评分中度营养不良 70%-80% (-2 z 评分)；重度营养不良<70% (-3 z 评分)；或者 WHO 身高比年龄 Z 评分中度营养不良 85%-89% (-2 z 评分)；重度营养不良<85% (-3 z 评分)；或者 WHO 体重比年龄 Z 评分中度营养不良 61%-75% (-2 z 评分)；重度营养不良<60% (-3 z 评分)。

排除标准：轻度营养不良的患儿；先天性遗传代谢性疾病者；监护人拒绝参与者；各种原因中途退出研究者。

试验终止标准：BELL 标准 II 级以上的 NEC；死亡；监护人拒绝研究。

4.3 样本含量及分组情况

样本含量：干预组和对照组各 100 例。

分组情况：干预组：先天性心脏病患儿围术期有专业的临床营养师介入指导，制定患儿个体化的营养方案；对照组：先天性心脏病患儿围术期在传统治疗基础上无特定的营养方案指导。

4 营养方案

1 肠内营养

- 1) 术前急诊入重症监护室的患儿，无胃肠功能衰竭情况者，可开始肠内营养支持；
- 2) 术后当天撤离呼吸机辅助者，术后第 1 天即可开始肠内营养；
- 3) 长期呼吸机辅助呼吸，术后第 1 天，无严重消化道应激反应及肠功能衰竭情况者，可开始肠内喂养；

禁忌：多脏器（包括肠功能）功能衰竭时，禁用肠内营养支持时需肠外营养支持。

11.2 肠内营养支持途径

- 1) 微泵微量输注法（0.5-1.0ml/kg/h）：适用于术前动脉导管未闭依赖的先心病急诊入监护室的患儿；主动脉缩窄、主动脉弓离断、早产儿先心病、B-T分流术后的患儿、延迟关胸的患儿；
- 2) 间歇推注法：间隔1~4小时输注，适用于术前、术后肠道血流动力学稳定的患儿；

1.2 围手术期能量需求

- 1) 未插管患儿：100-120Kcal/kg.d
- 2) 插管5天以内：50-70Kcal/kg.d;
- 3) 插管5-10天：70-100Kcal/kg.d
- 4) 插管>10天/拔管：100-115Kcal/kg.d

1.3 营养制剂的选择

- 1) 半要素配方：术前动脉导管未闭依赖的先心病急诊入监护室的患儿；主动脉缩窄、主动脉弓离断、早产儿先心病、B-T分流术后的患儿、延迟关胸的患儿；
- 2) 高能量密度整蛋白配方：双心室根治术后血流动力学稳定的患儿；
- 3) 要素配方：过敏体质、湿疹、术后腹泻的患儿
- 4) 富含MCT患儿：术后严重肝功能不全、乳糜胸、乳糜腹的患儿

2. 肠外营养支持

- 1) 先心病术后第1天、术后肠内营养摄入不足达5天以上，应逐渐增加部分甚至完全肠外营养。
- 2) 多脏器（包括肠功能）功能衰竭时，禁用肠内营养支持时需肠外营养支持。

禁忌：严重感染、严重出血倾向、或出凝血指标异常者（INR大于2）慎用脂肪乳剂；停止输注含有脂肪乳剂的肠外营养液4~6 h后测定血清甘油三酯浓度，若 $>2.5 \text{ mmol / L}$ (227 mg / d1)，应暂停使用脂肪乳剂；

- 3) 肠外营养支持途径：采用中心静脉置管途径。

3. 先心病患儿ECMO期间的营养支持

1. ECMO患儿尽早开展营养支持。患儿血流动力学稳定后逐渐增加肠内营养，肠内营养的作用在不同 ECMO 模式间无差别。

2. ECMO患儿的蛋白质需求大于同龄患儿的生理需要量，特别是新生儿ECMO期间蛋白需要量可以达到 3 g/kg/d.

3. ECMO患儿的能量需求与同龄患儿的生理需要量一致。

4.术后随访

术后患儿1月、3月、6月随访，调整营养方案，随访生长发育的各项指标。

5 观察指标

入院、出 CICU、出院测量指标

基本指标	年龄（day）	身高（cm）	体重（kg）
	臂围（cm）	头围（cm）	肱三头肌褶皱厚度（cm）
	WHZ 评分	WAZ 评分	HAZ 评分

术后 CICU 每天测量指标

电解质	钠，钾，钙，镁，磷
肝肾功	尿素，肌酐，白蛋白，GGT,ALT,AST
血常规	血红蛋白，白细胞，血小板
感染指标	PCT,CRP
凝血	INR（大于2不推荐使用肠外营养）

出院后家长记录指标

生长发育指标	身高 体重
喂养情况	奶粉类型 喂养方式 每天喂养次数 奶量（ml） 并发症
并发症	发热（+/-）过敏（+/-）呕吐（次数）腹泻（次数）便秘（+/-）腹胀（+/-）肺炎（+/-）

6 能出现不良反应及处理措施

6.1 喂养不耐受

表现：按照2003年美国儿科学会制定的标准，出现以下症状诊断为喂养不耐受：严重的腹部膨胀或变色；肠穿孔征象；明显血便；胃潴留量 $\geq$ 间隔喂养2 到3 次总量的25%；胆汁反流或呕吐；严重呼吸暂停或心动过缓；严重心肺功能不全；呼吸暂停：呼吸停止时间 $\geq$ 20秒，或呼吸停止伴有SpO₂下降。

处理：

不耐受程度表现	处理
胃潴留量<前次喂养总量的1/3 者	本次喂养需减去胃潴留量，减量喂养
胃潴留量≥前次喂养总量的1/3	停喂
全天喂奶量<全天预计奶量的一半	暂停加奶
24 h 内呕吐（或停喂）>3次、呕吐物或胃潴留物内含胆汁、明显腹胀、腹围增大2cm以上、腹肌紧张、肠鸣音减弱、大便潜血阳性或明显血便、腹部X线提示异常。	禁食

6.2 败血症等严重感染

表现：患儿精神食欲欠佳、哭声减弱、体温不稳定、体重不增、黄疸、休克等，发展较快、加重，受累及系统表现：皮肤瘀斑、呕吐、胃潴留、腹胀、肝脾大、呼吸不规则、呼吸暂停、嗜睡、激惹、惊厥、四肢肌张力增高、血小板进行性下降、贫血等。

处理：禁食，完善相关辅助检查，诊断明确则剔除病例。

6.3 NEC

表现：出现非特异性败血症症状，典型胃肠道症状为：胃潴留量突然增加、呕吐、持续腹胀、肠鸣音减弱、腹泻、血便，晚期胃潴留及呕吐性质可以为胆汁样、咖啡样及血性样等，其他可有呼吸暂停、心动过缓、嗜睡、休克等感染中毒症状，腹部X线示肠壁积气，肝门静脉内积气，肠穿孔等表现等。

处理：禁食，胃肠减压，抗感染治疗，改肠外营养支持。待腹胀好转，出现显著肠鸣音，辅助检查结果好转后继续逐步开放肠内营养。

6.4 呼吸暂停、心率缓慢

表现：首先排除呼吸道不通畅、胃管位置、体位、感染、贫血、中枢性呼吸暂停等，如症状出现与喂养有明确相关性，考虑胃食管反流可能。

处理：低氧表现明显者，暂停喂养；低氧不明显者，按照喂养计划继续喂养，尽量不使用促胃肠动力药物。

7 数据收集

每个病例根据临床研究病例调查表（CRF）的项目填写，根据收集的 CRF 表由专人入录到数据库；SPSS21.0，多因素方差模型， $P<0.05$ 为差异有统计学意

义。

技术路线



三、成果形式

- 1、 发表本项目相关的论著 1 篇（中华系列）
- 2、 制定本中心先心病；
- 3、 培养硕士 1 名。

四、项目实施季度计划及目标

年度及季度	项目计划进度及目标
2015 年 6 月—2015 年 8 月	查阅文献及资料,完善课题设计，项目启动；按随机双盲原则录入研究对象；审核 CRF 表，讨论实验中的问题，进一步规范实验方法；
2015 年 9 月—2015 年 11 月	规范填写 CRF 表，定期进行面访或电话回访，反馈实验进度和问题，提出意见和解决方法；
2015 年 12 月—2016 年 2 月	完整实验，汇总资料，数据总结，统计分析；
2016 年 3 月—2016 年 5 月	撰写论文、发表研究结果

五、主要研究人员

	姓名	性别	工作单位	学历	专业	职称	项目中的分工
负责人	徐卓明	女	上海儿童医学中心	博士	心胸外科	主任医师	指导、统筹研究安排
主要成员	洪莉	女	上海儿童医学中心	硕士	营养科	主任医师	制定营养方案
	费俊	男	上海儿童医学中心	本科	营养科	中级技师	随访营养方案完成情况，调整方案
	朱丽敏	女	上海儿童医学中心	硕士	心胸外科	主治医师	收集病例
	龚霄雷	男	上海儿童医学中心	硕士	心胸外科	住院医师	实验实施及协调
	张明杰	女	上海儿童医学中心	硕士	心胸外科	住院医师	课题设计及管理
	黄蕊	女	上海儿童医学中心	硕士	心胸外科	研究生	课题设计及统计学审核
	孙崇蕊	女	上海儿童医学中心	本科	心胸外科	研究生	实验实施联络工作

六、项目经费预算

经费来源	雀巢（上海）有限公司	
支出科目	金额（元）	计算依据及理由
实验材料(水解配方奶部分馈赠)	4.0 万	每例患儿的配方奶馈赠支出 160 元/人 $\times$ 250 例=40000 元
统计分析	3.0 万	课题统计学方面设计咨询、统计分析数据
出版/文献费	1.0 万	查新、论文出版、论文交流等
劳务费	2.0 万	研究生的劳务费
共计	10 万	

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/tp-21-360>