

脂肪乳剂在新生儿肠外营养治疗中的研究进展

吴洁, 王欣*

安徽医科大学附属六安市人民医院 药学部, 安徽 六安 237000

【摘要】 肠外营养(PN)被广泛应用于早产儿,是预防营养缺乏相对安全的手段。欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养协会、欧洲肠外肠内营养学会、欧洲儿科研究学会和中国肠外肠内营养学会在关于儿童PN的最新指南中均指出,静脉注射用脂肪乳剂(IVLE)是新生儿PN中不可或缺的组成部分。本研究通过回顾IVLE的发展,以及检索近年来使用营养支持的新生儿临床试验研究,分析了PN中不同类型脂肪乳剂的使用情况,以评估不同脂肪乳剂的选择对新生儿患者临床结局可能带来的不同影响。

【关键词】 脂肪乳剂;新生儿;早产儿;肠外营养

【中图分类号】 R977.6

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)11-0001-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.11.001

Research progress on lipid emulsion in neonatal parenteral nutrition

WU Jie, WANG Xin*

Department of Pharmacy, Lu'an People's Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Lu'an 237000, China

【Abstract】 Parenteral nutrition (PN) has been widely used in preterm infants and it is a relatively safe method to prevent nutritional deficiencies. European Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Association, European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, European Society for Pediatric Research and Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition all pointed out in the latest guidelines on PN for children that intravenous lipid emulsion (IVLE) is an indispensable part of neonatal PN. This article reviewed the development of IVLE and research trials of preterm infants using nutritional support in recent years to investigate the use of various lipid emulsions in PN, and to evaluate the different lipid emulsions may have different effects on the clinical outcomes of neonatal patients.

【Key words】 lipid emulsion; neonate; premature infant; parenteral nutrition

脂肪乳剂可为机体提供浓缩的非碳水化合物能量,包括必需脂肪酸(essential fatty acid, EFA)及多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA),在生物学上具有多种重要的生理作用。在肠外营养(parenteral nutrition, PN)中使用静脉注射用脂肪乳剂(intravenous lipid emulsion, IVLE)降低了机体对葡萄糖作为主要非蛋白能量来源的依赖性,并防止了由EFA缺乏导致的临床不良后果^[1]。数十年来,豆油脂肪乳剂(soybean-based lipid emulsion, SOLE)一直是PN中脂质制剂的主要成分,然而近年来随着新

一代脂肪乳剂的研究与开发,越来越多的研究表明,与纯SOLE相比,新一代复合脂肪乳剂(例如橄榄/豆油复合脂肪乳剂、豆油/中链三酰甘油/橄榄油/鱼油等复合脂肪乳剂)具有免疫调节作用,并且含有较高的抗氧化剂,从而降低了氧化应激损伤以及胆汁淤积的风险^[2]。新生儿及早产儿的抗氧化能力有限,非常容易受到氧化应激的影响诱发感染和炎症反应,从而导致许多严重疾病的发生与发展^[3]。故对于需要营养支持的新生儿患者,其PN中不同脂肪乳剂的选择可能会对临床结局带来不同影响,基于此本文展开以下综述。

基金项目:六安市人民医院2021年度新技术新项目(2021xjs33)

*通信作者:王欣, E-mail: 33050861@qq.com

1 脂肪乳剂的发展

IVLE是PN中EFA的主要来源,脂肪酸(fatty acid, FA)是细胞生物膜的主要成分,有助于保持膜的完整性,调节其通透性,同时是免疫系统细胞通路中的关键调节前体^[1]。根据碳链长度可将FA分为以下几类:短链FA,2~4个碳;中链FA,6~12个碳;长链FA,≥14个碳。根据第1个不饱和双键的位置可以将FA分为:饱和FA,不具有双键;单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA),具有一个双键;PUFA具有2个或多个双键。从FA分子甲基末端算起的第1个双键位置称为 ω 碳,例如:如果第1个双键出现在第9个碳原子中的FA,称为 $\omega-9$ FA;如果第1个双键出现在第6个碳原子中,则称为 $\omega-6$ FA;如果该双键出现在第3个碳原子中称为 $\omega-3$ FA。饱和脂肪酸又可以分为短链、中链和长链脂肪酸,而MUFA和PUFA都是长链脂肪酸^[4]。

由于静脉注射用脂质绕过肠腔直接入血,无法被胰脂肪酶水解,也无法被胆汁乳化,因此IVLE是由甘油三酯(triglyceride, TG)、卵磷脂乳化剂等渗剂组成的水包油型乳剂,其结构及生物特性类似于天然乳糜微粒。但不同的脂肪乳剂中植物甾醇和维生素E含量不同、脂肪油的来源也有差异, TG的来源包括豆油、橄榄油和鱼油等。植物甾醇是来源于植物的固醇,在结构上类似于胆固醇。研究表明,植物甾醇可能会抑制胆汁流动,从而导致肝胆汁淤积^[5-6]。维生素E又名 α -生育酚,用作抗氧化剂,可以清除过氧化脂质中的

自由基,从而防止氧化脂质的扩散^[7]。每种脂肪油中FA、植物甾醇和 α -生育酚的含量见表1^[8]。

自1961年在欧洲获得批准以来,SOLE一直是PN脂质制剂的主要成分。随着研究的深入,SOLE的相关并发症开始引起人们的注意,报告显示SOLE会加重网状-内皮系统功能障碍重症患者全身性炎症反应,也会造成早产儿及需要长期PN支持患者的肝功能异常^[9-10]。1984年欧洲引入了第2代IVLE,其由豆油和中链甘油三酯(medium-chain triglyceride, MCT)50:50物理混合物组成;1990年推出了第3代IVLE,其由20%的豆油和80%的橄榄油组成;随后,富含PUFA鱼油的IVLE构成了第4代IVLE^[11]。

2 脂肪乳剂在新生儿肠外营养中的应用

近些年随着脂肪乳剂的快速发展,目前临床有多种组成成分不同的IVLE可供PN使用,根据其油相组成成分的不同可将其分为长链脂肪乳剂、中/长链脂肪乳剂、结构型脂肪乳剂和混合脂肪乳剂。

2.1 长链脂肪乳剂

长链脂肪乳剂的主要成分是优质豆油,其优点是含有丰富的EFA,EFA约占脂肪酸含量的50%,在PN中使用可以预防由EFA不足导致的必需脂肪酸缺乏症(essential fatty acid deficiency, EFAD)。但其缺点为:①长链脂肪酸活化过后必需依赖肉毒碱转运才能进入线粒体进行 β 氧化,为组织利用,而早产儿和危重症新生儿肉毒碱通常不足,因此代谢缓慢;② $\omega-6$ PUFA/ $\omega-3$ PUFA比例失衡,研究发现 $\omega-6$ PUFA在

表1 不同成分在不同脂肪油中的含量(%)

成分	豆油	橄榄油	鱼油	椰子油
LA ($\omega-6$)	50	4	1~3	2
ARA ($\omega-6$)	0	0	0	0
α -亚麻酸($\omega-3$)	10	0	1.3~5.2	0
EPA ($\omega-3$)	0	0	5.4~13.9	0
DHA ($\omega-3$)	0	0	5.4~26.8	0
亚油酸($\omega-9$)	25	85	16~20	6
MCT	0	0	0	65
SFA	15	11	10~20	27
植物甾醇(mg/100 mg)	300	200	0	70
α -生育酚(mg/100 mg)	6.4~7.5	10~37	45~70	0.2~2.0

注:LA表示亚油酸;ARA表示花生四烯酸;EPA表示二十碳五烯酸;DHA表示二十二碳六烯酸;MCT表示中链甘油三酯;SFA表示饱和脂肪酸

双键分解过程中易产生脂质过氧化物,脂质过氧化物是不稳定分子,可引起氧化应激,而新生儿抗氧化能力有限,因此容易受到氧化应激损伤;③长链脂肪酸可与体内间接胆红素竞争白蛋白,从而使得游离间接胆红素浓度升高,引起或加深黄疸,增加胆红素脑病的风险^[2,12]。因此早产儿、肝功能异常以及危重症新生儿不建议使用长链脂肪乳剂。

2.2 中长/链脂肪乳剂

中长/链脂肪乳剂是长链脂肪乳剂与MCT按1:1物理混合而成,主要成分是椰子油,较长链脂肪乳剂相比溶解度增加,更容易氧化清除,并且不影响肝功能,此外降低了 ω -6 PUFA含量,免疫抑制风险也较长链脂肪乳剂有所减弱^[13],因此更适用于肝功能不良或存在免疫抑制的新生儿PN支持。但中/长链脂肪乳剂中的MCT具有生酮作用,糖尿病、酸中毒或酮症患儿PN使用时需限制摄入量。此外长时间大量输注中/长链脂肪乳剂还会使酮体生成过快,导致代谢性酸中毒,甚至产生一定的中枢神经毒性,不建议长期使用^[14]。

2.3 结构型脂肪乳剂

结构型脂肪乳剂是继中/长链脂肪乳剂物理混合制剂后以化学混合为特点的新制剂,具有以下优点:①相对分子质量小、溶解度高、易清除;②直接进入线粒体进行氧化,较少依赖肉毒碱-酰基肉毒碱转移酶系统;③不易再酯化,对肝、肺等脏器影响小;④不与胆红素竞争白蛋白,不加深黄疸;⑤不易发生酮症或高脂血症,且能显著增强氨滞留效果,因此更适用于危重症患儿使用^[1,10-11]。

2.4 混合脂肪乳剂

橄榄油脂肪乳剂(olive oil lipid emulsion, ClinOleic)由橄榄油80%、豆油20%组成,其富含MUFA,并降低了 ω -6 PUFA的含量,对免疫系统的影响很小^[15-16]。此外,与长链、中/长链脂肪乳剂相比有更多的 α -生育酚,可以维护机体免疫功能,减少炎症反应^[7]。现第4代鱼油脂肪乳剂也已问世,以多种油脂脂肪乳剂(formulas of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil, SMOF)为代表的新型脂肪乳剂中不仅含有30%豆油、30%MCT、25%的橄榄油,还含有15%的鱼油。橄榄油和MCT帮助降低了 ω -6 PUFA含量,鱼油富含 ω -3 PUFA^[17-18]。此

外,SMOF还包含约200 μ g/mL的 α -生育酚,并且其含量远高于其他脂肪乳剂。故混合脂肪乳剂更适合于危重症新生儿,尤其是严重感染、黄疸、严重肺疾病患儿。

3 脂肪乳剂在新生儿肠外营养中的临床试验研究

3.1 SOLE与ClinOleic

Deshpande等^[19]针对早产儿(妊娠23~<28周)进行了一项双盲随机对照试验,评估了SOLE及ClinOleic在早产儿PN中的使用情况,结果显示尽管ClinOleic中PUFA含量较低,但两组患儿血浆和红细胞中PUFA的水平相似。F2-异前列腺素(体内氧化应激和脂质过氧化的标志物)的水平在实验开始前很高,表明在早产儿出生后易出现极端氧化应激,到研究结束时,两组患者中的F2-异前列腺素水平均显著降低,但两组之间比较差异无统计学意义[尽管ClinOleic中 α -生育酚浓度(\approx 30 μ g/mL)约为SOLE(\approx 15 μ g/mL)的2倍]。Yildizdas等^[20]、Webb等^[21]及Wang等^[22]同样评估了SOLE及ClinOleic对早产儿氧化应激状态的影响,研究结果表明,两组间早产儿脂质过氧化或氧化应激的改变差异并无统计学意义。因此,可以看出虽然已有研究报道指出MUFA、 α -生育酚水平含量高的脂肪乳剂(如ClinOleic),其脂质氧化的风险可能低于PUFA含量高、 α -生育酚含量低的脂肪乳剂(如SOLE)^[23],但综合以上结果可以看出与SOLE相比,ClinOleic抗氧化应激能力在新生儿或早产儿群体中并没有显著差异。分析主要原因可能是导致氧化失衡的过量自由基种类复杂多变,常见的自由基有:过氧化自由基、羟基自由基、超氧化物自由基、单氧自由基等,因此单一的抗氧化剂 α -生育酚不足以引起两组氧化应激标志物水平发生显著性改变。也有可能是氧化应激标志物过于单一,不足以反映整体氧化应激和脂质过氧化水平。

3.2 SOLE、ClinOleic与SMOF

Deshpande等^[19]通过对早产儿(妊娠23~30周, $n=30$)PN中SMOF与ClinOleic的使用情况进行分析。结果表明SMOF组中的F2-异前列腺素水平较试验开始前显著降低,而ClinOleic组中的F2-异前列腺素

水平并没有明显变化,并且两组之间的F2-异前列腺素改变水平存在显著差异。从试验开始到研究结束,ClinOleic组中的二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid,EPA)水平(以总脂肪酸的百分比计)显著降低,但是在SMOF组中,EPA含量显著增加,且两组之间的EPA变化水平存在显著差异。Vlaardingerbroek等^[24]研究了足月或近预产期($n=96$)的新生儿血浆和红细胞中的二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid,DHA)和EPA水平,试验随机分为两组,分别为接受含SOLE的PN组及含SMOF的PN组,结果显示SMOF组血浆和红细胞中的EPA和DHA水平显著高于SOLE组。此外,最新的研究报道显示,与SOLE与ClinOleic相比,含有鱼油的脂肪乳剂可以显著减少早产儿氧化损伤,降低氧化应激相关疾病的发病率。从以上研究可以看出对于需要营养支持的新生儿及早产儿来说,使用含有鱼油的复合脂肪乳剂能够降低氧化应激,显著提高血浆和红细胞中 α -生育酚和DNA、EPA水平,有益于减少炎症反应以及炎症反应导致的临床不良后果。

Sanchez等^[25]对比了术后需要长期营养支持的新生儿PN中不同剂量SOLE的使用情况,结果显示与标准剂量($3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)对照组相比,低剂量组($1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)新生儿肝脏疾病的发生率显著降低(分别为43%和22%)。蔡瑞宏等^[26]对需要PN支持的52例早产儿采用回顾性病例对照研究,结果显示使用SOLE的患儿较使用中/长链脂肪乳剂患儿肠外营养相关性胆汁淤积(parenteral nutrition-associated cholestasis,PNAC)发生率更高,且SOLE日最大剂量 $\geq 3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组,PNAC发生率显著高于 $\leq 2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组。Wang等^[22]依据等距抽样法对100例早产儿患者进行分组,对照组PN中给予SOLE,观察组给予ClinOleic,结果显示与对照组相比,观察组PNAC发生率显著降低。通过以上对比发现,SOLE对新生儿肝脏损伤最大,容易造成肝功能异常,引起或加重PNAC。Calkins等^[27]对12例肠衰竭相关性肝病患儿PN中脂肪乳剂使用情况进行了前瞻性队列研究,结果显示由SOLE转换成纯鱼油脂肪乳剂($1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)使用13周后,79%患有PNAC的患儿得到缓解;使用3个月和6个月,植物甾醇的浓度分别降低了80%和96%,且植物甾醇与直接胆红素之间呈正相关。此外,Pichler

等^[28]对需要PN支持的127例肠功能衰竭患儿采用前瞻性队列研究,同样发现使用含鱼油脂肪乳剂的SMOF可以显著改善患儿胆汁淤积。因此可以推断,鱼油脂肪乳剂或含鱼油的复合脂肪乳剂能够改善新生儿肝功能,预防和治疗PNAC。

综上所述,由于新生儿的特殊生理需求和疾病特征,新生儿PN制剂的选择应充分考虑脂肪乳剂的组成成分及特性。本研究通过对脂肪乳剂的发展及其在新生儿PN中的使用情况进行回顾,可以看出新生儿理想的脂肪乳剂应该满足以下要求:①补充的热量可以满足机体能量需求;②含有适量必需的脂肪酸;③各类脂肪酸比例较为均衡,适合新生儿利用;④可补充产生有利影响的脂肪酸,如含鱼油的SMOF以提供 α -生育酚、EPA、DHA等。此外,本文所检索的临床试验研究多为公开发表的外文文献,国内缺乏相关的临床数据支持,因此目前亟需设计长期应用含鱼油或豆油脂肪乳剂的PN随机临床试验,通过多中心、大样本、随机、双盲的临床研究,为国内新生儿患者PN中脂肪乳剂的选择提供高级别的证据支持。

【参考文献】

- [1] Raman M, Almutairdi A, Mulesa L, et al. Parenteral nutrition and lipids[J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): 388.
- [2] Dai Y J, Sun L L, Li M Y, et al. Comparison of formulas based on lipid emulsions of olive oil, soybean oil, or several oils for parenteral nutrition: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Adv Nutr*, 2016, 7(2): 279-286.
- [3] Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative stress related diseases in newborns[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 2768365.
- [4] Anez-Bustillos L, Dao D T, Baker M A, et al. Intravenous fat emulsion formulations for the adult and pediatric patient: understanding the differences[J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(5): 596-609.
- [5] Isaac D M, Alzaben A S, Mazurak V C, et al. Mixed lipid, fish oil, and soybean oil parenteral lipids impact cholestasis, hepatic phytosterol, and lipid composition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 68(6): 861-867.
- [6] 刘盼盼. 含鱼油和以豆油为主脂肪乳静脉营养对早产儿肠外营养相关性肝病影响的Meta分析[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [7] 仓宝成, 宫瑾瑜, 王莉, 等. 维生素E在体内外具有抗氧化作用[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(1): 80-84.
- [8] Biesboer A N, Stoehr N A. A product review of alternative oil-based intravenous fat emulsions[J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(5): 610-618.
- [9] 吴青青, 汤庆娅, 蔡威. 含鱼油脂肪乳剂在儿童肠外营养相关性肝病的临床应用进展[J]. *肠外与肠内营养*, 2016, 23(3): 185-188.
- [10] Carter B A, Taylor O A, Prendergast D R, et al. Stigmasterol, a soy lipid-derived phytosterol, is an antagonist of the bile acid

- nuclear receptor FXR[J]. *Pediatr Res*, 2007, 62(3): 301-306.
- [11] Chambrier C, Lauverjat M, Bouletreau P. Structured triglyceride emulsions in parenteral nutrition[J]. *Nutr Clin Pract*, 2006, 21(4): 342-350.
- [12] Martindale R G, Klek S. Lipids in parenteral nutrition: introduction[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(1): S5-S6.
- [13] Deshpande G C, Cai W. Use of lipids in neonates requiring parenteral nutrition[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(1): S45-S54.
- [14] 李玉梅, 张圳. 不同脂肪乳剂特点及其临床应用[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(9): 664-666.
- [15] 林海冠. 静脉用脂肪乳剂与免疫调节[J]. *中华临床营养杂志*, 2016, 24(1): 58-62.
- [16] 邵子玮, 曹维嘉, 刘正, 等. 橄榄油脂肪乳剂的生物学特性及其研究进展[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(15): 36-39.
- [17] 邵子玮, 杜建, 邓弘扬, 等. 新型复合脂肪乳在肠外营养中的应用[J]. *中国药师*, 2019, 22(12): 2256-2258.
- [18] Calder P C. Immunomodulation by omega-3 fatty acids[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2007, 7(5/6): 327-335.
- [19] Deshpande G C, Simmer K, Mori T, et al. Parenteral lipid emulsions based on olive oil compared with soybean oil in preterm (<28 weeks' gestation) neonates: a randomised controlled trial[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 49(5): 619-625.
- [20] Yildizdas H Y, Poyraz B, Atli G, et al. Effects of two different lipid emulsions on antioxidant status, lipid peroxidation and parenteral nutrition-related cholestasis in premature babies, a randomized-controlled study[J]. *Pediatr Neonatol*, 2019, 60(4): 359-367.
- [21] Webb A N, Hardy P, Peterkin M, et al. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial[J]. *Nutrition*, 2008, 24(11/12): 1057-1064.
- [22] Wang Y, Zhou K J, Tang Q Y, et al. Effect of an olive oil-based lipid emulsion compared with a soybean oil-based lipid emulsion on liver chemistry and bile acid composition in pre-term infants receiving parenteral nutrition: a double-blind, randomized trial[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(6): 842-850.
- [23] Cai W, Calder P C, Cury-Boaventura M F, et al. Biological and clinical aspects of an olive oil-based lipid emulsion—a review[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 776.
- [24] Vlaardingerbroek H, Vermeulen M J, Carnielli V P, et al. Growth and fatty acid profiles of VLBW infants receiving a multicomponent lipid emulsion from birth[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(4): 417-427.
- [25] Sanchez S E, Braun L P, Mercer L D, et al. The effect of lipid restriction on the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical infants[J]. *J Pediatr Surg*, 2014, 49(3): 573-578.
- [26] 蔡瑞宏, 杨长仪, 修文龙, 等. 中/长链脂肪乳及长链脂肪乳对早产儿静脉营养性胆汁淤积的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(10): 1167-1171.
- [27] Calkins K L, Dunn J C, Shew S B, et al. Pediatric intestinal failure-associated liver disease is reversed with 6 months of intravenous fish oil[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38(6): 682-692.
- [28] Pichler J, Simchowitz V, Macdonald S, et al. Comparison of liver function with two new/mixed intravenous lipid emulsions in children with intestinal failure[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68(10): 1161-1167.

收稿日期: 2021-07-16 本文编辑: 蒋少薇