

文章编号: 1672-3384(2009)-06-0055-04

脂肪乳在儿科应用的不良反应分析

【作者】 刘宪军¹ 王玉玲¹ 裴振峨²

1 北京市通州区潞河医院药剂科 (北京 101149)

2 北京市药品不良反应监测中心 (北京 100024)

【摘要】 脂肪乳作为肠外营养(PN)支持的重要组成部分,在临床应用中比较成熟,脂肪乳与一般溶液型注射液比较,不良反应的影响因素较多。本文围绕儿科临床应用脂肪乳不良反应进行分析,提示脂肪乳致过敏反应以首用速发型为主;但过敏性休克多发生在2h左右,影响不良反应发生的因素包括脂肪酸化学构成、剂量、药物浓度、输注速度、乳粒大小分布、甲氧基苯胺值和溶血磷脂,以期为儿科安全使用脂肪乳提供参考。

【关键词】 脂肪乳;儿科;不良反应

【中图分类号】 R459.2

【文献标识码】 A

脂肪乳输液产品进入我国始于1986年,由无锡华瑞制药公司引进瑞典卡比制药公司的Interlipid脂肪乳生产技术。迄今为止,国家药品监督部门共计发布205个脂肪乳输液生产或进口批准文号。根据其油相组成成分的不同可以分为长链脂肪乳、中长链脂肪乳、混合脂肪乳和结构型脂肪乳。脂肪乳作为肠外营养(PN)支持的重要组成部分,是主要的能量来源,对改善早产儿机体营养状况,提高生存率有重要意义^[1]。脂肪乳以微粒形式进入体内后其分布、吸收、代谢和排泄,与一般溶液型注射液比较,发生不良反应的影响因素较多。患儿各系统不成熟,使用脂肪乳时较成人更易出现各种不良反应,但报道较少。本文围绕儿科临床应用脂肪乳不良反应和注意事项进行讨论,为儿科安全使用脂肪乳提供参考。

1 典型事件

1.1 过敏反应

柳翠凤^[2]等报道1例女婴,4个月,人工喂养,体重4.8kg,发育正常,营养差,因毛细支气管炎入院,住院治疗第5天发热、吐泄、食欲下降、不能进食,遵医嘱静点脂肪乳50mL,以增加其营养。50mL脂肪乳3.5h即将静脉滴注结束时,患儿出现呼吸困难、面色发绀、寒战、手足凉、皮肤花纹、发热

(体温38.5℃),心率每分钟180~200次。立即停止脂肪乳静脉滴注,给予吸氧、心电监护、静点激素及保温,对症治疗,患儿逐渐好转。12h后恢复正常,但皮肤仍有花纹,24h后转为正常。

1.2 阴茎异常勃起

黄廷芬^[3]报道2例,1例为1岁半男孩。因面部、四肢烫伤入院。予30%脂肪乳250mL静脉滴注,用药后出现3次阴茎勃起,每次持续0.5~1min。次日继续应用上述药物,观察阴茎勃起持续时间逐渐延长到2~3min,且勃起次数增多。连用3d脂肪乳后,患儿阴茎持续勃起,初始排尿正常,阴茎无青紫,无触痛,12h后排尿疼痛。停用脂肪乳,予对症治疗,3d后恢复正常。另1例为3岁男孩,因外伤入院治疗。用10%脂肪乳250mL静脉滴注,每日1次,当日无不良反应,24h后患儿出现阴茎勃起持续12min,以后几天勃起次数逐渐增多,持续时间均为12min,停用脂肪乳阴茎勃起次数渐减少到消失。

1.3 脂肪超载综合征

蔡威^[4]等报道2例,2例新生儿以肠闭锁入院,均在行肠闭锁术后第1天应用肠外营养,脂肪乳剂量分别为 $2.5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 和 $3\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,例1患儿在第8天血总脂 $7.2\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (正常值 $3.0\sim$

$6.0\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), 脂血清, 血小板降至 $30\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, 凝血酶原时间延长, 出现出血倾向, 即停脂肪乳, 对症治疗, 停用 TPN 后 2 周恢复血小板恢复至 $92\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 。例 2 在第 10 天发现患儿皮肤、巩膜黄染并渐加深, 血总脂 $6.9\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 停用脂肪乳, 对症治疗好转。

2 发生机制

2.1 过敏反应

脂肪乳致过敏反应主要表现为恶心、呕吐、皮肤瘙痒、胸闷、心慌、烦躁不安、呼吸困难、甚至休克。杨英^[5]等分析结果显示: 发生不良反应最快为用药后 2min; 60% 发生在第 1 次用药; 30% 发生在 $\leq 30\text{min}$, 提示脂肪乳致过敏反应以首用速发型为主; 但过敏性休克多发生在 2h 左右, 发生机制可能是机体的识别系统对微粒较大的脂肪乳认为进入体内的异物, 所以产生较为剧烈的免疫反应。且典型病例中, 患儿用药量应为 $6\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$, 50mL 应 8h 静脉滴注完毕(结果 3.5h 静脉滴注完毕), 输入脂肪乳太快会引起液体和(或)脂肪负荷过重, 导致血浆中电解质浓度稀释, 体内水滞留、肺水肿、肺弥散功能受损。

2.2 阴茎异常勃起

典型病例中 2 例患儿均为急症入院, 入院后给予积极抗休克、抗感染、抗渗出、预防破伤风、清理创面等措施, 均平稳渡过休克期。进入感染期后, 开始增加营养药物脂肪乳, 用后第 2 天即开始出现阴茎异常勃起, 2 例均从暂时性勃起开始。1 例应用 30% 脂肪乳后勃起时间持续达 12min, 1 例应用 10% 的脂肪乳 250mL, 只出现暂时性阴茎勃起。2 例病人急症入院后 72h(休克期)平稳渡过, 且尿量及各项指标均在正常范围内, 可排除因血浆样液体外渗引起的血液浓缩。高浓度的脂肪乳输入后, 血液黏稠度增加, 血流变慢, 并且脂肪乳的浓度越高阴茎勃起程度越重, 持续时间越长, 说明输入脂肪乳后患儿出现阴茎异常勃起的原因可能是阴茎血管充血、血液高度浓缩、阴茎血液回流缓慢淤滞所致。提示临床对儿童患者应慎用, 必须用时应斟酌剂量, 密切观察。

2.3 脂肪超载综合征

脂肪超载综合征临床特征是应用脂肪乳期间急性发热、白细胞升高、凝血障碍、肝脾肿大、高血脂及最终器官功能衰竭。发生原因与脂肪乳应用剂量过大、时间过长、血中脂肪清除异常有关。典型病例中 2 例中 1 例表现为肝大、肝损害、高血脂, 另 1 例表现为出血倾向、血小板计数下降、脂血清, 符合脂肪超载综合征。

3 讨论

3.1 脂肪乳对肺功能、血浆脂质清除、肝功能及糖代谢都有影响

文献报道在成人中使用脂肪乳发生的不良反应还包括中枢神经系统不良反应、肝损害、弥散性血管内凝血、血栓性静脉炎、血尿、肺部并发症等。

以往认为输注外源性脂肪乳可降低红细胞携氧能力, 增加肺血管阻力, 发生低氧血症, 早产儿尤为明显。但 Brownlee^[6]报道早产婴生后第 1 天即用脂肪乳, 并未发现肺气体弥散功能改变。经证明亚油酸不会影响前列腺素(PG)介导的血管张力, 补充长链多饱和脂肪酸有益于肺泡表面活性物质生长。

有学者认为中长链脂肪酸在代谢过程中, 由于分子量较小, 有较大的水溶性和供酶作用的接触界面, 24h 不会重新碳化成脂肪存积起来; 也有学者认为快速氧化可导致血浆低密度脂蛋白-胆固醇和长链甘油三酯水平升高^[7]。有研究表明, 每天用 10% 脂肪乳 $2.0\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可引起高甘油三酯、高胆固醇和高磷脂血症, 每天用 20% 脂肪乳 $4.0\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 才出现此种现象。这可能是因为 10% 的磷脂颗粒过多, 相对脂酯结合位点较少, 故代谢速度较慢。目前一般认为 20% 脂肪乳在早产儿应用过程中, 当输注速度每小时 $< 0.25\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每天最大剂量 $< 4.0\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。脂肪酸与白蛋白浓度比 $< 3:1$ 不会引起高脂血症。

由于脂肪乳与白蛋白竞争性地与胆红素相结合, 因而影响了血清胆红素的转运和代谢。尽管会

使高胆红素血症发生率升高,但由于同时使血浆蛋白升高和蓝光治疗早期普及应用,胆红素脑病发生率并无增加,但却大大改善了早产低出生体重儿生存率和生存质量^[8]。

成人通过糖-脂循环可稳定血糖浓度,而早产儿糖-脂循环调节能力很差。实验研究表明:极低体重儿生后即供给20%英托利匹特同对照组比较血糖水平无显著差异^[6];短期(1周)内供给饱和、单或多不饱和脂肪酸对健康人胰岛素分泌及敏感性无影响,如果机体长期处于高浓度长链脂肪酸状态下,可使胰岛 β 细胞对糖不敏感,易造成高血糖^[9]。

由于患儿在于肝、肺功能,脂质清除和抗氧化能力等均不成熟,虽未见有关患儿的相关报道,但应引起重视,对儿童患者使用脂肪乳时要密切监测。

3.2 油相中脂肪酸甘油酯的脂肪酸化学构成的影响

长链脂肪乳的油相多采用大豆油,其降解需依赖于体内肉毒碱转运,氧化代谢速度慢。长期使用可能对机体免疫功能有抑制作用。中长链脂肪乳的脂肪酸甘油酯来自棕榈核仁和椰子油,不需依赖肉毒碱即可进入线粒体进行快速氧化,在血液循环中的清除速度较长链脂肪酸甘油酯快,不易在肝脏中蓄积对新生儿无疑是有利的。但中长链脂肪酸甘油酯不能为机体提供完整的必需脂肪酸,应用纯中长链脂肪乳可引起代谢性酸中毒和神经系统不良反应。将长链和中长链脂肪乳按一定比例进行物理混合后用于临床可以起到互为补充、扬长避短的效果。结构型脂肪乳是以化学方法将中链和长链脂肪酸引入脂肪酸甘油酯,理论上较之物理混合的长链和中长链脂肪乳的生物降解效果可能更好,但目前还缺乏有力的临床实验验证。

3.3 剂量、药物浓度、输注速度的影响

新生儿出生24h后即可应用脂肪乳,早产儿建议采用20%脂肪乳。剂量从 $0.5 \sim 1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 开始,足月儿无黄疸者从 $1 \sim 2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 开始,按 $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$

的速度逐渐增加,胎龄越小,增加越慢,总量不超过 $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,否则易出现脂肪超载综合征。浓度越高,不良反应的发生率越大,研究分析显示^[10]:浓度高的脂肪乳发生不良反应的概率有上升趋势,对于耐受性和过敏反应体质患儿建议从10%低浓度用起。

输注脂肪乳时应严格控制速度,开始10min内以每分钟20滴为宜,以后逐渐加快滴速,半小时后可稳定在每分钟30滴。严密观察治疗反应,若发现体温升高、呼吸增快、血压升高或降低,立即停止输入。输注脂肪乳最好应用输液泵控制速度在规定的剂量范围内,可使用三通管输入,一端接脂肪乳注射液,另一端接等渗液以减慢滴注速度以达到高浓度稀释的目的,从而减少或避免不良反应的发生,250mL滴注时间不少于3h。

3.4 原料质量、生产工艺等质量控制的影响

乳粒大小和分布的批间差异是产品质量稳定的标志。乳粒大小不均匀,容易造成乳液聚集分层,影响产品储存期质量。临床输注时,粒子分布的平均粒径与脂肪乳在人体内的代谢有关:乳粒过大,有可能造成微细血管堵塞,形成栓塞;乳粒过小,脂肪氧化速度加快,容易出现发热、胸闷等不良反应,此时如调整输注速度等可有所改善。但临床使用时不可能要求医护人员对不同的批次调整输注速度,因此生产中应保持乳粒大小和分布稳定。

甲氧基苯胺值是反映过氧化物分解成醛、酮类物质的一项指标,其值高可能对人体肝功能有损害。溶血磷脂是氧化型低密度脂蛋白的主要成分,对所有脂肪乳来说,溶血磷脂的含量将随贮存时间的增长而增加,有文献报道它参与了动脉粥样硬化性疾病的发生和发展的每一个环节,在血中,溶血磷脂或与循环的脂肪微粒相结合,或与血浆白蛋白相结合。如果一种脂肪乳输入溶血磷脂结合能力下降的病人体内,游离型溶血磷脂可诱发炎症反应,增加氧化应激,干扰血管内皮细胞功能,破坏动脉斑块的稳定性,并将结合到红细胞膜上而导致溶血^[11]。以上两项指标与原料质量和生产工艺有

关,目前质量标准中尚未对此做出限量控制的要求,建议在质量标准中增加甲氧基苯胺值和溶血磷脂的控制。

目前脂肪乳无论是作为一种肠外营养支持药物还是作为一种新型药物载体,均已广泛应用于临床,应用技术已经日益成熟且治疗效果确切。但无论是作为肠外营养的能源物质还是作为临床用药的载体,尤其所在儿科特殊用药群体,只要掌握使用原则并不断创新,就可减少其临床不良反应的发生,使其发挥更加完美的临床应用。

【参考文献】

- [1] 朱明,蔡威. 临床肠外与肠内营养[M]. 北京:科学技术文献出版社,2000,52,222.
- [2] 柳翠凤,穆慧敏,王文丽. 婴儿静点脂肪乳引起不良反应的护理1例[J]. 中国实用护理杂志,2004,20:77.
- [3] 黄廷芬. 静脉输注脂肪乳致小儿阴茎异常勃起2例[J]. 护理研究,2002,16(1):60.
- [4] 蔡威,陈芳,余亚雄. 新生儿全胃肠外营养致脂肪超载综合征2

(上接32页)

【参考文献】

- [1] Angel Segura, Josep Pardo, Carlos Jara, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer[J]. Clinical Nutrition, 2005, 24:801-814.
- [2] 中华医学会. 临床诊疗指南-肠外肠内营养学分册[M]. 北京:人民卫生出版社, (2008):1-111.
- [3] 张维康,汪志明,龙跃平,等. 低氮低热量肠外营养对胃肠道恶性肿瘤病人术后恢复的影响[J]. 腹部外科, 2007, 20(1):20-21.
- [4] 詹文华,蒋志明,唐云,等. 低氮低热量肠外营养对胃手术后患者结局的影响:120例随机对照多中心临床研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(25):1729-1733.
- [5] 洪绍昆,苏国强. 低氮低热量肠外营养支持在腹部手术后病人的早期应用[J]. 医学信息手术学分册, 2008, 21(10):882-883.
- [6] 黄海,王强. 谷氨酰胺在肿瘤化疗中的意义[J]. 肠外与肠内营养, 2005, 12(3):181-183.
- [7] 夏强,陈鹏,刘俊,等. 围手术期谷氨酰胺强化全肠外营养对胃肠道肿瘤病人营养状况的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2006, 13(4):216-220.
- [8] 夏强,陈鹏,刘俊,等. 围手术期谷氨酰胺强化全肠外营养对胃

例[J]. 中华小儿外科杂志, 1995, 16:11.

- [5] 杨英,董莉蓉,柯英,等. 50例脂肪乳注射液致药物不良反应调查分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(2):167-168.
- [6] Brownlee KG, Kelly EJ, Ng PC, et al. Early or late parenteral nutrition for the sick preterm infant? [J]. Arch Dis Child, 1993, 69:281-283.
- [7] Cater NB, Heller HJ, Denke MA. Comparison of the effects of medium-chain triacylglycerols, palm oil, and high oleic acid sunflower oil on plasma triacylglycerol fatty acids and lipid and lipoprotein concentrations in humans[J]. Am J Clin Nutr, 1997; 65(1):41-45.
- [8] 张坤尧,张秀琴,曾国志. 脂肪乳剂对低出生体重儿胆红素代谢的影响[J]. 河北医药, 2006, 28(4):270-271.
- [9] Larsson O, Deeney JT, Bränström R, Berggren PO, Corkey BE. Activation of the ATP-sensitive K^+ channel by long chain acyl-CoA. A role in modulation of pancreatic beta-cell glucose sensitivity[J]. J Biol Chem, 1996, 271(18):10623-10626.
- [10] 张辉兰. 脂肪乳注射液不良反应的观察及护理要点[J]. 护理实践与研究, 2008; 5(7):31-32.
- [11] Matsumoto T, Kobayashi T, Kamata K. Role of lysophosphatidylcholine (LPC) in atherosclerosis[J]. Curr Med Chem, 2007, 14(30):3209-3220.
- [12] 肠道肿瘤病人免疫功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2006, 13(3):148-151.
- [9] 桑剑锋. 添加丙氨酰谷氨酰胺全胃肠外营养对消化道肿瘤术后化疗老年患者的作用[J]. 实用老年医学, 2008, 22(4):275-279.
- [10] 吴肇汉. 实用临床营养治疗学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2001:204-230.
- [11] 康晴,张更,庄则豪. 外源精氨酸对不同诱导型一氧化氮合酶表达程度的胃癌细胞生长的影响[J]. 福建医科大学学报, 2009, 43(1):28-31.
- [12] 赵铁军,王贵和. 胃肠癌术后肠外营养支持加精氨酸强化对机体免疫功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2002, 9(1):12-17.
- [13] 彭俊生,詹文华,汪建平,等. 精氨酸强化低热量肠外营养支持在胃肠癌术后的应用[J]. 中国实用外科杂志, 2002, 22(11):666-668.
- [14] 蔡广. 1,6-二磷酸果糖的临床应用进展[J]. 心脏杂志, 2005, 17(1):87-90.
- [15] 程爱群,朱捷,葛睿,等. 添加1,6-二磷酸果糖的肠外营养在老年腹部手术病人中的应用[J]. 肠外与肠内营养, 2006, 13(4):200-202.
- [16] 全竹富,汪志明,刘放南,等. 应用1,6-二磷酸果糖对术后应激病人全肠外营养支持效果的影响[J]. 江苏医药, 1999, 25(8):138-140.