

多种油脂肪乳的临床研究进展与评价[△]

赵越^{1*}, 鞠晓宇^{2,3}, 马银玲¹, 董占军^{1#} (1. 河北省人民医院药学部, 石家庄 050057; 2. 河北省中医院药学部, 石家庄 050011; 3. 河北省中西医结合胃肠病研究重点实验室, 石家庄 050011)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0894-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.030

摘要 脂肪乳制剂是肠外营养支持治疗中的重要组成部分,可为人体提供更均衡的能量和必需脂肪酸。随着脂肪乳制剂的发展,现已研发出多种油脂肪乳(SMOF),是目前唯一含有4种油脂的均衡治疗型脂肪乳,其主要成分包含大豆油、椰子油、橄榄油、鱼油以及维生素E;由于其具有特殊的抗炎、肝脏保护、减少脂质过氧化等作用,在临床上逐渐得到广泛应用。因此,笔者从有效性、安全性及经济性3个方面对SMOF的临床应用及研究进展作一综述,旨在为其临床合理用药提供建议。

关键词 多种油脂肪乳; 肠外营养; 药品评价

Progress and Evaluation of Clinical Research on Multi-oil Fat Emulsion[△]

ZHAO Yue¹, JU Xiaoyu^{2,3}, MA Yinling¹, DONG Zhanjun¹ (1. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China; 3. Hebei Key Laboratory of Integrated Chinese and Western Medicine for Gastroenterology Research, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT Fat emulsion is an important part of parenteral nutrition, which can provide the body with more balanced energy and essential fatty acids. With the development of fat emulsion preparations, the multi-oil fat emulsion (SMOF) have been developed. It is currently the only balanced therapeutic fat emulsion containing 4 kinds of oils. Its main components include soybean oil, coconut oil, olive oil, fish oil and Vitamin E; due to its special anti-inflammatory, liver protection, reducing lipid peroxidation and other effects, it has gradually been widely used in clinical practice. Therefore, the author reviewed the clinical application and research progress of SMOF from three aspects of efficacy, safety and economy, aiming to provide suggestions for its clinical rational drug use.

KEYWORDS Multi-oil fat emulsion; Parenteral nutrition; Drug evaluation

脂肪乳是三大肠外营养素之一,是肠外营养支持治疗的重要组成部分,与葡萄糖共同构成双能源体系,可为人体提供更均衡的能量和必需脂肪酸。脂肪乳所提供的脂质不仅具有细胞和组织重要的结构功能,同时具有重要的代谢功能^[1]。脂肪乳制剂大体经历了4个发展阶段:第一阶段是以大豆油做油相为代表的长链脂肪乳(LCT),其主要作用是机体提供必需脂肪酸;第二阶段以中/长链脂肪乳(MCT/LCT)、结构脂肪乳(STG)制剂为代表,该阶段产品的主要特点是机体快速提供能量;第三阶段以鱼油(FO)、橄榄油(OO)脂肪乳为代表,主要为满足炎症状态下的特定患者用药需求^[2];第四阶段脂肪乳制剂的主要特点是发挥积极的药理治疗作用,可改善患者的临床结局。多种油脂肪乳(SMOF)属于第4代脂肪乳剂,但目前国内临床使用SMOF的报道较少,仍以MCT/LCT为主。因此,本文就目前SMOF的临床应用及研究进展进行综述,以期临床合理用药提供证据支持。

1 SMOF的组成

SMOF是目前唯一含有4种油脂的均衡治疗型脂肪乳剂,其主要成分包含大豆油30%(提供必需脂肪酸)、椰子油30%(快速能量来源)、OO 25%(提供单不饱和脂肪酸)、FO 15%(减轻炎症与免疫调节)以及维生素E 200 mg/L(抑制脂质过氧化)。因其配方降低了大豆油的比例,同时添加了FO,因而符合世界卫生组织对 ω -6/ ω -3比值为2.5:1的推荐比例要求;同时,OO和FO的加入增加了单不饱和脂肪酸、二十二碳六烯酸(DHA)和二十碳五烯酸(EPA)的含量。这样的配方具有较好的机体耐受性,亦具有良好的调节机体免疫功能的作用^[1]。

2 SMOF的生物学特性

2.1 对炎症和免疫功能的影响

临床研究表明,SMOF可改善CD4⁺淋巴细胞介导的免疫应答,降低患者术后应激反应的发生率,同时OO脂肪乳剂和FO脂肪乳剂亦可直接提高患者的免疫反应^[3]。朱文艺等^[4]研究发现,对胃肠道手术患者术后给予SMOF支持治疗6d后,其细胞免疫指标CD3⁺、CD4⁺、免疫球蛋白(IgG、IgA)水平较MCT/LCT组有显著改善;肿瘤患者应用SMOF营养支持治疗7d后,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著升高,C反应蛋白

△ 基金项目:河北省自然科学基金项目(No. H2020307043)

* 主管药师。研究方向:药品循证评价。E-mail: zhaoyue900303@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药事管理。E-mail: 13313213656@126.com

(CRP)水平显著降低;ICU患者使用SMOF在改善营养状况水平方面与MCT/LCT相似,但CD4⁺、CD8⁺水平显著升高,CRP水平显著降低^[5]。因此,说明SMOF在节氮、改善氮平衡方面的功效与MCT/LCT相似,但SMOF可进一步增强患者的免疫功能,并减轻炎症反应。

2.2 对肝功能的影响

SMOF中加入的 α -生育酚和高含量的 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 LC-PUFA),可在一定程度上降低人体内丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和总胆红素(TBIL)的平均水平;同时,由于SMOF中MCT的来源主要为椰子油,能够快速、完全地进行 β -氧化,因而使SMOF可被快速代谢并利用。一项前瞻性随机研究结果表明,在接受胃肠手术的婴儿中,长期(4周)给予静脉营养后,SMOF组的ALT和AST水平显著低于MCT/LCT组,也证实了SMOF具有一定的肝脏保护作用^[6]。在肠衰竭患儿中的研究结果显示,SMOF组的 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)水平显著降低,高胆红素血症发生率从治疗前的34%降至治疗后的24%,当添加OO和FO时,患儿的肝功能异常及炎症可得到显著改善^[7]。提示对于需要长期给予肠外营养支持的危急重症患者,相比于其他脂肪乳,SMOF对其肝功能的影响更小。黄文辉等^[8]的研究结果显示,SMOF用于伴有肠功能不全的手术患者,能使患者的肝功能指标(转氨酶、胆红素)保持在正常范围内;SMOF用于伴有肝功能不全的手术患者,可在一定程度上改善患者的胆汁淤积情况。

2.3 减少脂质过氧化

脂质过氧化指强氧化剂,如过氧化氢或超氧化物使油脂的不饱和脂肪酸经非酶性氧化生成氢过氧化物的过程。目前,前列腺素F2 α 被认为是评估体内氧化应激状态和脂质过氧化反应可靠的生物标记物之一^[9]。由于SMOF中添加的生育酚能够显著降低体内前列腺素F2 α 水平,改善患者的抗氧化状态,减少脂质过氧化,这对暴露于氧化应激的术后、脓毒症、烧伤和创伤患者尤为重要^[10]。

3 有效性评价

3.1 减轻胃肠外科术后创伤程度

SMOF被证实能减轻胃肠外科重症患者的创伤程度,促进其术后伤口愈合。Peng等^[11]研究显示,与安慰剂组相比,应用SMOF可使大鼠第3、5、10和14日的术后伤口面积缩小;组织学分析结果显示,SMOF组成纤维细胞分布和胶原纤维组织的比率较高。

3.2 减少肠外营养相关性肝病(PNALD)

研究结果表明,PNALD在成人中的发病率为25%~100%,儿童为7.4%~84%,发病率随着使用肠外营养制剂时间的延长而升高^[12]。Attard等^[13]的研究结果证实,当患儿的营养支持治疗配方从LCT变为SMOF后,PNALD患儿的肝功能可得到显著改善,提示改变肠外营养制剂中脂肪乳的配方及油的含量有助于降低PNALD的发病率。因此,对于需长期应用肠外营养制剂的患儿,可选择使用SMOF,以减少PNALD的发生。

关于SMOF是否能降低肠外营养相关性胆汁淤积症(PNAC)的发病率,目前研究结果尚不统一。希腊的一项观察性研究结果显示,与LCT相比,SMOF可显著降低极低体重早

产儿的PNAC发病率^[14]。同时,有研究结果表明,在ICU患者中使用SMOF可显著降低其总胆红素水平,说明SMOF在降低肝功能损害,尤其是在减轻胆汁淤积方面有积极作用^[4]。林慧佳等^[15]的研究结果显示,SMOF并未降低极低出生体重婴儿的PNAC发生率,只可减轻PNAC的严重程度。Casson等^[16]比较了接受SMOF或LCT治疗的肠衰竭婴儿胆汁淤积的发生率和程度,发现早期使用SMOF并不能降低患儿胆汁淤积的发生率,但能更快地缓解高胆红素血症。

3.3 改善早产儿神经发育

SMOF不仅不会影响早产儿的神经发育,在一定程度上还可改善其神经发育的结局。一项针对极低胎龄患儿(妊娠周期<29周)的队列研究发现,接受>7d脂肪乳剂治疗后,使用SMOF并不会对患儿神经发育造成有害影响,且与常规脂肪乳制剂相比,神经发育不良的概率反而相对更低^[17]。国内一项回顾性横断面研究发现,与MCT/LCT相比,使用SMOF进行营养支持治疗的低体重早产儿在2岁和5岁时发生癫痫、脑瘫、发育障碍、语言迟缓或多动症的情况显著减少,提示富含FO的脂肪乳剂可改善早产儿神经发育的结局^[18]。

4 安全性评价

目前,脂肪乳制剂的临床应用已日趋成熟,不良反应较少见,但偶有发生。2012年美国肠外肠内营养学会(ASPEN)发布的指南中提到,不同类型的脂肪乳对炎症活性的影响不同,红花油、大豆油会起到促炎作用,OO具有免疫中性作用,FO则会产生抗炎效应^[19]。在各种因素中,长期使用富含 ω -6脂肪酸的静脉脂肪乳剂,尤其是日剂量>1g脂肪/kg体重时,其相关不良反应将显著增加。而SMOF则优化了 ω -6/ ω -3脂肪酸的比例,使其与常规脂肪乳制剂有相同的疗效,同时具有相对更高的安全性。

一项针对健康男性的研究结果表明,受试者的血清三酰甘油水平在输注SMOF期间保持稳定,且其水解和消除速度显著快于LCT,表明SMOF具有良好的局部及系统耐受性,这对于三酰甘油清除能力有限的患者较为有利^[10]。另一项队列研究结果显示,肠衰竭患儿使用SMOF 10年后,虽然组织活检显示大多数患儿仍存在生物学特征异常或脂肪纤维化变性的现象,但均未发展为严重且危及生命的肠衰竭相关性肝病^[20]。

5 经济性评价

SMOF的经济性主要体现在两方面:(1)可降低患者感染率,减少抗菌药物的使用;(2)可缩短患者住院时间,减少总住院费用。2017年,一项针对我国重症疾病患者的药物经济学研究结果显示,与对照组(LCT/MCT/LCT或OO基脂肪乳)相比,SMOF可使院内感染发生率降低35.6%,普通住院患者平均住院时间缩短1.87d、重症患者缩短1.15d,每位患者平均节省费用为7594元^[21]。李婷等^[22]通过中国医疗保险研究会全国参保患者医疗服务利用调查数据库,抽取2016—2017年使用过SMOF和MCT/LCT的>60岁老年住院患者的数据,通过倾向评分匹配后发现,应用SMOF可使住院时间减少3d/次,医保基金支付金额减少5247.1元/次,总住院费用中位数减少7241.8元。值得关注的是,在样本研究时间内,SMOF的单价为170.7元/100mL^[22]。而目前SMOF进入我国

谈判药品目录后,单价降为 42.81 元/100 mL,降幅较为显著。但不可忽视的是, ω -3 FO MCT/LCT 和 MCT/LCT(C8-24ve) 进入第五批国家组织药品集中采购目录,药价同样有明显降低,因此,上述研究的结论是否会改变,还需进一步研究。

6 SMOF 的合理选择

(1)对于危重症及存在应激反应的患者,使用 SMOF 能抑制氧化应激反应,减少脂质过氧化水平,增强免疫功能,减轻炎症反应。(2)对于肝功能不全,尤其是胆汁淤积的患者,应用 SMOF 替代传统脂肪乳剂治疗可显著改善肝脏功能。(3)对于外科术后,特别是消化道手术的患者,应用 SMOF 可有效减少炎症介质释放,阻断过度炎症反应,减少感染并发症,缩短住院时间。(4)对于接受较长时间肠外营养支持治疗的早产儿,条件允许的情况下建议选择 SMOF,可减少 PNALD 的发生,缓解 PNAC 的症状,改善早产儿神经发育的结局。(5)肠外营养制剂的不良反风险随着给药时间的延长而增加,因此,需要长期进行肠外营养支持治疗的患者更有可能从 SMOF 中获益。

综上所述,SMOF 作为第 4 代脂肪乳剂,在临床应用中可减轻胃肠外科患者术后创伤程度,减少 PNALD 以及改善早产儿的神经发育,临床应用前景广泛。同时,SMOF 在应用中相对安全,不良反应发生情况较少;还能通过降低患者感染率,缩短患者住院时间,达到减少患者总住院费用的作用。因此,在临床实际应用时,可充分评估患者病情,有针对性地使用脂肪乳剂。

参考文献

[1] 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.

[2] CALDER P C, ADOLPH M, DEUTZ N E, et al. Lipids in the intensive care unit: recommendations from the ESPEN expert group [J]. Clin Nutr, 2018, 37(1): 1-18.

[3] 曾亚兰,绍勇,兰仲军.多种油脂脂肪乳(SMOF)干预对食管癌术后应激激素、炎症介质及免疫功能的影响[J].海南医学院学报,2017,23(22):3085-3088.

[4] 朱文艺,樊荣,李利,等.多种油脂脂肪乳对 ICU 患者肝功能及炎症的影响[J].第三军医大学学报,2020,42(3):273-277.

[5] 王毓亮.多种油脂脂肪乳对老年胃肠道肿瘤患者术后的影响[D].青岛:青岛大学,2017.

[6] JIANG W W, CHEN G L, ZHANG J, et al. The effects of two mixed intravenous lipid emulsions on clinical outcomes in infants after gastrointestinal surgery: a prospective, randomized study[J]. Pediatr Surg Int, 2019, 35(3): 347-355.

[7] 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.

[8] 黄文辉,林龙,黎明.胃肠外科肠外营养支持治疗中应用多种

油脂脂肪乳对肝功能及相关炎症因子的影响[J].疑难病杂志,2017,16(3):259-262.

[9] DESHPANDE G, SIMMER K, DESHMUKH M, et al. Fish Oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (Clinoleic) in very preterm neonates[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 58(2): 177-182.

[10] SCHLOTZER E, KANNING U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF)—a double-blind cross-over study in healthy male volunteers[J]. Ann Nutr Metab, 2004, 48(4): 263-268.

[11] PENG Y C, YANG F L, SUBEQ Y M, et al. Lipid emulsion enriched in omega-3 PUFA accelerates wound healing: a placebo-controlled animal study[J]. World J Surg, 2018, 42(6): 1714-1720.

[12] CAMERON E H, BHUTIANI N, BOZEMAN M C. Will availability of SMOF lipid emulsions for parenteral nutrition change surgical nutrition practice? [J]. Curr Nutr Rep, 2017, 6(3): 266-273.

[13] ATTARD M I, PATEL N, SIMPSON J. Change from intralipid to SMOF lipid is associated with improved liver function in infants with PN associated liver disease[J]. Arch Dis Child, 2012, 97(Suppl 1): A54-A55.

[14] SKOUROLIAKOU M, KONSTANTINOUDAKIS D, AGAKIDIS C, et al. Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/ ω -3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions[J]. Nutr Clin Pract, 2012, 27(6): 817-824.

[15] 林慧佳,沈晓霞,倪映华,等.多种油脂脂肪乳在超低出生体重儿中应用的疗效分析[J].中国当代儿科杂志,2021,23(3):229-235.

[16] CASSON C, NGUYEN V, NAYAK P, et al. A comparison of Smoflipid[®] and Intralipid[®] in the early management of infants with intestinal failure[J]. J Pediatr Surg, 2020, 55(1): 153-157.

[17] TORGALKAR R, SHAH J, DAVE S, et al. Fish oil-containing multicomponent lipid emulsion vs soy-based lipid emulsion and neurodevelopmental outcomes of children born < 29 weeks' gestation [J]. J Perinatol, 2020, 40(11): 1712-1718.

[18] CHEN I L, HUNG C H, HUANG H C. Smoflipid is better than lipofundin for long-term neurodevelopmental outcomes in preterm infants[J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2548.

[19] VANEK V W, SEIDNER D L, ALLEN P, et al. A. S. P. E. N. position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions [J]. Nutr Clin Pract, 2012, 27(2): 150-192.

[20] LAMBE C, PREVOT M, TALBOTEC C, et al. P3.45: intestinal failure-associated liver disease (IFALD) in the SMOF era: what has changed? [J]. Transplantation, 2019, 103(7S2): S130.

[21] FENG Y F, LI C, ZHANG T, et al. Parenteral nutrition including an omega-3 fatty-acid-containing lipid emulsion for intensive care patients in China: a pharmaco-economic analysis [J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2017, 9: 547-555.

[22] 李婷,裴艺芳,张田,等. SMOF 脂肪乳与 MCT/LCT 脂肪乳应用效果对比分析[J].中国医疗保险,2021(5):71-75.

(收稿日期:2021-12-31 修回日期:2022-04-01)

(上接第 893 页)

[56] SHEN T, XU H N, WENG W Y, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of a novel tetramethylpyrazine reservoir-type transdermal patch versus tetramethylpyrazine phosphate oral tablets in healthy normal volunteers, and *in vitro/in vivo* correlation [J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(6): 931-937.

[57] 郭雪松,黄进学,解欢欢,等.新型冠状病毒肺炎与心血管重症的关联[J].实用中医内科杂志,2021,35(2):15-18.

[58] 李姐,沈泉,何凌林,等.新型冠状病毒肺炎对心血管系统影响的中医认识与防治策略[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(4):306-309.

(收稿日期:2021-09-17 修回日期:2021-11-25)