

两种脂肪乳剂不同肠外营养时间对早产儿临床结局影响的比较：一项随机对照多中心研究

林榕^{1*} 杨庆^{1*} 王雅森¹ 沈蔚¹ 林新祝¹ 宋思雨^{2*} 孔娟² 吴繁² 杨冬^{3*}
白瑞苗³ 李占魁³ 宋诗蓉^{4*} 于文婷⁴ 毛健⁴ 张伊佳^{5*} 张娟⁵ 童笑梅⁵

(1. 厦门大学附属妇女儿童医院/厦门市妇幼保健院新生儿科/厦门市围产-新生儿感染重点实验室/厦门市围产医学临床研究中心, 福建厦门 361003; 2. 广州医科大学附属第三医院新生儿科, 广东广州 510150; 3. 西北妇女儿童医院新生儿科, 陕西西安 710061; 4. 中国医科大学附属盛京医院儿科, 辽宁沈阳 110000; 5. 北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

[摘要] **目的** 比较两种脂肪乳剂不同肠外营养时间对早产儿临床结局的影响。**方法** 将符合纳入标准的早产儿随机分为两组：中/长链脂肪乳 (medium/long-chain triglyceride fat emulsion, 简称 MCT/LCT) 组和多种油脂肪乳 [含大豆油、中链甘油三酯、橄榄油、鱼油 (soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil), 简称 SMOF] 组。根据肠外营养持续时间 (15~21 d、22~28 d、≥29 d) 分层分析, 比较两组早产儿的临床特征、营养状况、生化指标和临床结局。**结果** 与 MCT/LCT 组相比, SMOF 组肠外营养持续时间分别为 15~21 d、22~28 d、≥29 d 的早产儿住院期间甘油三酯的峰值水平均较低 ($P<0.05$)。logistic 回归趋势性分析显示, 随着肠外营养时间延长, MCT/LCT 组早产儿肠外营养相关性胆汁淤积症 (parenteral nutrition-associated cholestasis, PNAC) 及支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 的发生风险均明显增高 ($P<0.05$), 脑损伤的发生风险无明显变化 ($P>0.05$); SMOF 组早产儿随着肠外营养时间延长, PNAC 及 BPD 的发生风险均无明显变化 ($P>0.05$), 而脑损伤的发生风险明显降低 ($P=0.006$)。**结论** 与 MCT/LCT 相比, SMOF 具有较好的脂质耐受性; 随着肠外营养持续时间延长, SMOF 不增加 PNAC、BPD 的发生风险, 且对脑损伤具有保护作用, 表明在需要长期肠外营养的早产儿中使用 SMOF 优于 MCT/LCT。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (9): 901-908]

[关键词] 肠外营养相关性胆汁淤积症; 脂肪乳剂; 营养; 随机对照试验; 早产儿

Comparison of the impact of different fat emulsions on clinical outcomes in preterm infants with varying duration of parenteral nutrition: a randomized controlled multicenter study

LIN Rong, YANG Qing, WANG Ya-Sen, SHEN Wei, LIN Xin-Zhu, SONG Si-Yu, KONG Juan, WU Fan, YANG Dong, BAI Rui-Miao, LI Zhan-Kui, SONG Shi-Rong, YU Wen-Ting, MAO Jian, ZHANG Yi-Jia, ZHANG Juan, TONG Xiao-Mei. Department of Neonatology, Women and Children's Hospital, Xiamen University/Xiamen Maternal and Child Health Hospital/Xiamen Key Laboratory of Perinatal Neonatal Infection/Xiamen Clinical Research Center for Perinatal Medicine, Xiamen, Fujian 361003 (Lin X-Z, Email: xinzhu@163.com); Department of Neonatology, Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China (Wu F, Email: gdwufan@126.com)

Abstract: Objective To compare the impact of two types of fat emulsion on clinical outcomes in preterm infants with varying duration of parenteral nutrition (PN). **Methods** Preterm infants meeting the inclusion criteria were randomly assigned to two groups: medium/long-chain triglyceride fat emulsion (referred to as MCT/LCT) group or multi-oil fat emulsion (containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil; referred to as SMOF) group.

[收稿日期] 2023-03-15; [接受日期] 2023-07-10

[通信作者] 林新祝, 男, 主任医师, Email: xinzhu@163.com; 吴繁, 男, 主任医师, Email: gdwufan@126.com。

[基金项目] 福建省临床重点专科建设项目 (新生儿专业)。

*本文并列第一作者。

The infants were stratified into groups based on the duration of PN (15-21 days, 22-28 days, and ≥ 29 days). Clinical characteristics, nutritional status, biochemical indicators, and clinical outcomes were compared between the two groups.

Results Compared with the MCT/LCT group, the SMOF group had lower peak levels of triglyceride during the hospital stay in preterm infants with PN of 15-21 days, 22-28 days, and ≥ 29 days, respectively ($P < 0.05$). Logistic regression trend analysis showed that with a longer duration of PN, the risk of parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) significantly increased in the MCT/LCT group ($P < 0.05$), while the risk of brain injury did not significantly change ($P > 0.05$). In the SMOF group, the risks of PNAC and BPD did not significantly change with a longer duration of PN ($P > 0.05$), but the risk of brain injury significantly decreased ($P = 0.006$). **Conclusions** Compared to MCT/LCT, SMOF have better lipid tolerance. With a longer duration of PN, SMOF does not increase the risks of PNAC and BPD and had a protective effect against brain injury. This suggests that in preterm infants requiring long-term PN, the use of SMOF is superior to MCT/LCT.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(9): 901-908]

Key words: Parenteral nutrition-associated cholestasis; Fat emulsion; Nutrition; Randomized controlled trial; Preterm infant

早产儿胃肠道发育不成熟导致其短期内不能耐受全肠道喂养, 需要依赖肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 以满足生长所需的营养物质和能量需求。长期PN增加了相关并发症的发生风险, 肠外营养相关性胆汁淤积症 (parenteral nutrition-associated cholestasis, PNAC) 是常见的并发症之一^[1]。PNAC可发展为肝纤维化和肝硬化, 甚至肝功能衰竭导致死亡, 是影响早产儿预后的重要因素。脂肪乳剂可为早产儿提供能量及必需脂肪酸。目前临床上常用的脂肪乳剂有以大豆油为基础的中/长链脂肪乳 (medium/long-chain triglyceride fat emulsion, 简称MCT/LCT) 和含大豆油、中链甘油三酯、橄榄油、鱼油 (soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil) 的多种油脂肪乳 (简称SMOF)。理论上含鱼油的SMOF是早产儿PN较好的选择, 但目前尚无足够临床数据证实SMOF和MCT/LCT孰优孰劣^[2], 且两种脂肪乳剂PN持续时间不同对早产儿结局的影响也尚不清楚。本研究旨在比较两种脂肪乳剂不同PN持续时间对早产儿临床结局的影响, 为优化脂肪乳剂的使用提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性、多中心、随机对照研究, 研究时间为2021年1—12月, 病例来源于中国5家三级甲等医院的新生儿重症监护病房, 即厦门大学附属妇女儿童医院、广州医科大学附属第三医院、西北妇女儿童医院、中国医科大学附属盛京医院、北京大学第三医院。

纳入标准: (1) 生后24 h入院; (2) 胎龄 < 32 周

或出生体重 $< 1\,500$ g; (3) PN于生后48 h内启动且持续时间 > 14 d。

排除标准: (1) 先天宫内感染; (2) 先天畸形或遗传代谢性疾病; (3) 母婴血型不合溶血病; (4) 生后2周内死亡或非医瞩离院者。

将符合纳入标准的早产儿采用随机数字表法随机分为MCT/LCT组和SMOF组。再根据PN持续时间分层, 即MCT/LCT组和SMOF组均分为短期组 (15~21 d组)、中期组 (22~28 d组)、长期组 (≥ 29 d组)。入组病例纳入流程见图1。

本研究获得厦门大学附属妇女儿童医院伦理委员会批准 (批号: KY-2020-0086-01), 并在中国临床试验中心注册 (注册号: ChiCTR2100041910)。

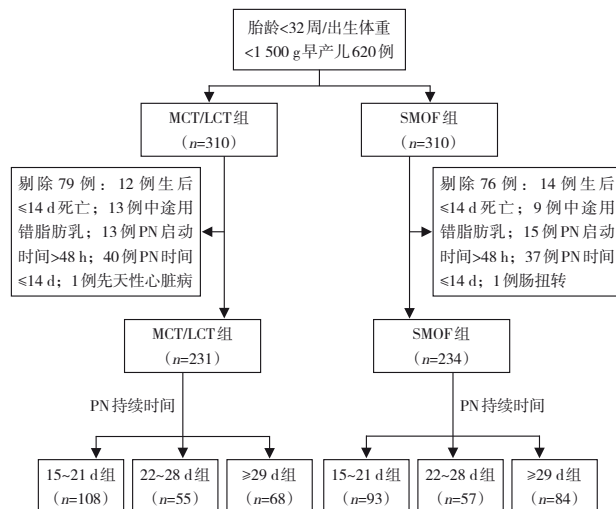


图1 入组病例纳入流程

1.2 营养方案

所有研究对象的营养管理均遵循《中国新生儿营养支持临床应用指南》^[3]。PN制剂通过中心静

脉由微泵维持 24 h 匀速输入。SMOF 组应用多种油脂乳注射液（规格：100 mL；生产厂家：奥地利 Fresenius Kabi Austria GmbH）；MCT/LCT 组应用中/长链脂肪乳注射液（规格：100 mL；生产厂家：德国贝朗医疗有限公司）。两种脂肪乳剂的成分见表 1。脂肪乳剂的起始剂量为 1 g/(kg·d)，每日增加 0.5~1.0 g/kg，并逐步增加至 3.0~3.5 g/(kg·d)。甘油三酯（triglyceride, TG）>2.26 mmol/L 时，脂肪乳剂剂量减半；TG>3.4 mmol/L 时，暂停使用脂肪乳剂。氨基酸的起始剂量为 1~2 g/(kg·d)，逐步增加至 3~4 g/(kg·d)。葡萄糖用量从输糖速度 4~8 mg/(kg·d) 开始，根据血糖耐受水平逐渐增加，最高不超过 11~14 mg/(kg·d)。生后尽早开奶，首选母乳。母乳喂养指母乳喂养量占肠内总喂养量的 50% 以上。当肠内喂养量增加时，PN 用量相应减少。当肠内喂养量达到 130~150 mL/(kg·d) 时，停用 PN。开始肠内喂养至肠内喂养总量达 150 mL/(kg·d) 所需的时间为达全肠内营养时间。

表 1 两种脂肪乳剂主要成分表

成分	中/长链脂肪乳注射液(C8~C24)	多种油脂乳注射液(C6~C24)
大豆油 (g/100 mL)	10	6
中链甘油三酯 (g/100 mL)	10	6
橄榄油 (g/100 mL)	—	5
鱼油 (g/100 mL)	—	3
蛋黄磷酸 (g/100 mL)	1.2	1.2
甘油 (g/100 mL)	2.5	2.5
α-生育酚 (mg/L)	11	20
维生素 E (mg/L)	14	200
植物甾醇 (mg/L)	370	207
能量 (kcal/100 mL)	190.8	200
pH	6.5~8.5	7.5~8.8
渗透压 (mOsm/L)	380	380
ω-6 : ω-3	7 : 1	2.5 : 1

1.3 资料收集

收集两组早产儿一般资料、住院期间原发病和并发症、治疗情况、营养状况和生化指标等数据。患儿住院期间定期行生化指标检测，并记录直接胆红素（direct bilirubin, DB）、谷草转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）、谷丙转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）、TG、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）的峰值。

1.4 并发症及诊断标准

(1) PNAC 定义：PN 持续时间≥14 d，出现皮肤黄染和/或大便颜色变浅，任意时刻 DB≥34 μmol/L (2 mg/dL) 或总胆红素（total bilirubin, TB）≤85 μmol/L 时，DB≥17 μmol/L (1 mg/dL)，且排除如病毒、细菌、真菌等感染及胆道发育畸形等原因引起^[4]。(2) 支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）：新生儿生后持续氧依赖≥28 d，并根据校正胎龄 36 周或出院时需氧情况进行分度。中度 BPD 为吸入氧浓度 21%~30%；重度 BPD 为吸入氧浓度≥30%或需正压通气或机械通气^[5]。(3) 脑损伤指Ⅲ~Ⅳ级颅内出血/脑室周围白质软化症，其诊断标准参照文献^[6]。(4) 新生儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome, NRDS）、早发型败血症（early-onset of sepsis, EOS）、晚发型败血症（late-onset of sepsis, LOS）、新生儿坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis, NEC）、早产儿视网膜病变（retinopathy of prematurity, ROP）、有血流动力学意义的动脉导管未闭（hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA）等疾病的诊断标准参照相关文献或临床指南^[7-10]。

1.5 体重增长速率计算

平均体重增长速率 [g/(kg·d)] = [1 000 × ln (W_n/W₁)] / (D_n-D₁)，其中 W_n 为出院体重 (g)，W₁ 为出生体重 (g)，D_n 为住院时间 (d)，D₁ 为恢复出生体重时间 (d)^[11]。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分率 (%) 表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验评价计量资料是否符合正态分布。符合正态分布的计量资料以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用两样本 *t* 检验；非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）[*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。采用 logistic 回归趋势性分析探讨 PN 持续时间对早产儿住院期间并发症发生的影响。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共有 465 例早产儿符合纳入标准，其中 MCT/

LCT 组 231 例, SMOF 组 234 例。两组患儿根据 PN 持续时间 15~21 d、22~28 d、≥29 d 进行分层分析, 显示两组胎龄、出生体重、性别、1 min Apgar 评分、5 min Apgar 评分、有创机械通气时间、无创

通气时间、总用氧时间、母妊娠糖尿病比例、母妊娠高血压比例、Ⅲ~Ⅳ级 NRDS 比例、EOS 比例、hsPDA 比例及总住院时间等指标的比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 两组按 PN 持续时间分层的围生期资料和住院治疗情况比较

指标	PN 持续时间 15~21 d				PN 持续时间 22~28 d				PN 持续时间 ≥29 d			
	MCT/ LCT 组 (n=108)	SMOF 组 (n=93)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值	MCT/ LCT 组 (n=55)	SMOF 组 (n=57)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值	MCT/ LCT 组 (n=68)	SMOF 组 (n=84)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
胎龄 (周)	30.3 ± 1.7	30.4 ± 1.6	0.12	0.902	30.3 (28.8, 31.3)	30.2 (29.4, 32.0)	0.40	0.526	29.4 ± 2.2	29.0 ± 1.9	1.33	0.187
出生体重 (g)	1 300 (1 143, 1 458)	1 320 (1 130, 1 453)	0.01	0.941	1 253 (1 122, 1 385)	1 335 (1 188, 1 440)	1.13	0.288	1 170 ± 288	1 081 ± 239	2.06	0.141
男性	48(44.4)	45(48.4)	0.31	0.576	36(65.5)	30(52.6)	1.90	0.167	35(51.5)	48(57.1)	0.49	0.485
1 min Apgar 评分 ≤7 分	39(36.1)	35(37.6)	0.05	0.823	20(36.4)	24(42.1)	0.39	0.534	25(36.8)	38(45.2)	1.11	0.292
5 min Apgar 评分 ≤7 分	10(9.3)	10(10.8)	0.12	0.724	4(7.3)	9(15.8)	1.98	0.160	6(8.8)	7(8.3)	0.01	0.914
有创机械通气 时间 (d)	0 (0, 2.0)	0 (0, 3.0)	0.05	0.816	1.0 (0, 5.0)	1.0 (0, 3.5)	1.02	0.273	1.5 (0, 9.5)	2.0 (0, 6.0)	0.29	0.589
无创通气时间 (d)	17 (7, 30)	20 (9, 32)	1.13	0.288	24 (10, 38)	18(8, 31)	2.33	0.127	27 (16, 43)	29 (12, 48)	2.33	0.127
总用氧时间 (d)	32 (16, 47)	31 (16, 43)	0.28	0.598	34 (21, 53)	38 (16, 47)	0.63	0.427	47 ± 25	45 ± 26	0.69	0.490
产前使用糖皮质激素	64(59.3)	53(57.0)	0.11	0.745	20(36.4)	29(50.9)	2.40	0.122	37(54.4)	41(48.8)	0.47	0.492
母妊娠糖尿病	35(32.4)	24(25.8)	1.05	0.306	10(18.2)	14(24.6)	0.67	0.411	17(25.0)	21(25.0)	<0.01	1.000
母妊娠高血压	38(35.2)	29(31.2)	0.36	0.548	18(32.7)	19(33.3)	0.01	0.946	16(23.5)	24(28.6)	0.49	0.483
胎膜早破 >18 h	16(14.8)	14(15.1)	0.01	0.962	8(14.5)	12(21.1)	0.81	0.369	9(13.2)	11(13.1)	<0.01	0.980
剖宫产	78(72.2)	69(74.2)	0.10	0.753	41(74.5)	40(70.2)	0.27	0.605	46(67.6)	62(73.8)	3.93	0.209
Ⅲ~Ⅳ级 NRDS	66(61.1)	59(63.4)	0.12	0.734	36(65.5)	39(68.4)	0.11	0.739	38(55.9)	58(69.0)	2.80	0.094
EOS	2(1.9)	7(7.5)	2.55	0.110	4(7.3)	4(7.0)	<0.01	1.000	8(11.8)	9(10.7)	0.04	0.838
hsPDA	16(14.8)	13(14.0)	0.03	0.866	8(14.5)	7(12.3)	0.12	0.725	14(20.6)	20(23.8)	0.23	0.636
总住院时间 (d)	46 ± 15	45 ± 16	0.11	0.909	46 (36, 60)	43 (37, 53)	0.57	0.449	56 (46, 75)	63 (50, 78)	1.31	0.253

注: [NRDS] 新生儿呼吸窘迫综合征; [EOS] 早发型败血症; [hsPDA] 有血流动力学意义的动脉导管未闭; [PN] 肠外营养。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以 $n(\%)$ 表示。

2.2 两组院内营养状况比较

根据 PN 持续时间分层分析, 两组患儿脂肪乳用量达 3.0 g/(kg·d) 日龄、氨基酸用量达 3.0 g/(kg·d) 日龄、PN 持续时间、母乳喂养率、达全肠内营养日龄、总热卡达 110 kcal/(kg·d) 日龄、体重下降最大幅度、恢复出生体重日龄、体重增长速率等指标的比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

2.3 两组生化指标峰值比较

与 MCT/LCT 组相比, SMOF 组 PN 持续时间分别为 15~21 d、22~28 d、≥29 d 的早产儿住院期间 TG 的峰值水平均较低 ($P<0.05$); 两组不同 PN 持续时间的早产儿进行比较, 其住院期间 DB、AST、ALT、ALP 峰值水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

2.4 临床结局的 logistic 回归趋势性分析

MCT/LCT 组 PNAC 发生率为 21.2% (49/231), SMOF 组为 13.7% (32/234), 两组比较差异有统计

学意义 ($\chi^2=4.59$, $P=0.032$)。Logistic 回归趋势性分析显示:随着 PN 时间延长, MCT/LCT 组早产儿 PNAC 及 BPD 的发生风险均明显增高 ($P<0.05$), 脑损伤的发生风险无明显变化 ($P>0.05$); 随着 PN 时间延长, SMOF 组早产儿 PNAC 及 BPD 的发生风

险无明显变化 ($P>0.05$), 而脑损伤的发生风险明显降低 ($P<0.05$); 随着 PN 时间延长, 两组早产儿住院期间 ROP、LOS、NEC 的发生风险均无明显变化 ($P>0.05$)。见表 5。

表 3 两组按 PN 持续时间分层的院内营养情况比较

指标	PN 持续时间 15~21 d				PN 持续时间 22~28 d				PN 持续时间 ≥ 29 d			
	MCT/LCT 组 ($n=108$)	SMOF 组 ($n=93$)	t/χ^2 / Z 值	P 值	MCT/ LCT 组 ($n=55$)	SMOF 组 ($n=57$)	t/χ^2 / Z 值	P 值	MCT/ LCT 组 ($n=68$)	SMOF 组 ($n=84$)	t/χ^2 / Z 值	P 值
脂肪乳用量达 3.0 g/(kg·d) 日龄 (d)	5(4, 7)	5(4, 7)	0.17	0.678	5(4, 7)	5(4, 7)	0.35	0.556	6(4, 7)	6(4, 7)	0.03	0.870
氨基酸用量达 3.0 g/(kg·d) 日龄 (d)	4(3, 5)	4(3, 6)	0.43	0.510	4(3, 5)	4(3, 6)	1.61	0.205	3(3, 5)	3(3, 4)	<0.01	0.964
PN 持续时间 (d)	16(15, 19)	17(15, 20)	0.88	0.348	25(23, 27)	25(23, 27)	0.04	0.839	37(32, 45)	37(32, 44)	0.01	0.908
母乳喂养	53(49.1)	54(58.1)	1.62	0.203	21(38.2)	27(47.4)	0.97	0.326	35(51.5)	41(48.8)	0.11	0.744
达全肠内营养 日龄 (d)	19(16, 23)	20(15, 25)	0.68	0.409	26(24, 30)	26(23, 30)	<0.01	0.998	39 $\pm$ 15	41 $\pm$ 13	0.91	0.366
总热卡达 110 kcal/(kg·d) 日龄 (d)	10(7, 13)	10(6, 13)	0.07	0.795	12(7, 17)	10(7, 15)	0.40	0.530	14(9, 20)	13(8, 20)	0.24	0.622
体重下降最大 幅度 (%)	6(4, 9)	8(5, 10)	3.29	0.070	8 $\pm$ 4	10 $\pm$ 4	1.32	0.189	5(3, 8)	6(3, 8)	0.20	0.659
恢复出生体重 日龄 (d)	9 $\pm$ 4	10 $\pm$ 4	0.66	0.509	9(7, 11)	10(7, 12)	3.16	0.076	9(7, 11)	9(6, 11)	0.28	0.597
体重增长速率 [g/(kg·d)]	15(12, 18)	15(14, 17)	0.25	0.620	16(14, 18)	15(14, 17)	1.47	0.226	15(13, 17)	14(13, 16)	0.82	0.364

注: 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以 $n(\%)$ 表示。[PN] 肠外营养。

表 4 两组按 PN 持续时间分层的生化指标峰值比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	PN 持续时间 15~21 d				PN 持续时间 22~28 d				PN 持续时间 ≥ 29 d			
	MCT/LCT 组 ($n=108$)	SMOF 组 ($n=93$)	Z 值	P 值	MCT/ LCT 组 ($n=55$)	SMOF 组 ($n=57$)	Z 值	P 值	MCT/ LCT 组 ($n=68$)	SMOF 组 ($n=84$)	Z 值	P 值
DB ($\mu\text{mol/L}$)	14.2 (9.9, 17.8)	12.2 (7.8, 16.9)	3.30	0.069	16.0 (11.7, 19.4)	17.0 (12.3, 20.5)	0.54	0.463	15.8 (11.5, 3.8)	15.6 (10.3, 23.0)	0.38	0.540
ALT (U/L)	44.0 (32.1, 58.0)	44.0 (33.8, 60.7)	0.01	0.976	40.8 (26.5, 66.4)	39.0 (26.0, 60.9)	0.89	0.346	43.1 (33.0, 59.2)	45.9 (33.3, 65.0)	0.73	0.393
AST (U/L)	9.9 (7.0, 13.5)	10.0 (7.7, 14.6)	1.71	0.192	10.0 (7.0, 13.0)	10.0 (8.0, 14.0)	1.51	0.219	12.0 (9.0, 22.0)	13.8 (9.9, 18.6)	0.01	0.973
TG (mmol/L)	1.2 (0.8, 1.8)	0.9 (0.7, 1.4)	9.13	0.003	1.3 (0.8, 1.9)	0.9 (0.6, 1.3)	7.63	0.006	1.6 (1.1, 2.7)	1.3 (0.9, 2.0)	6.31	0.012
ALP (U/L)	414.5 (307.8, 518.5)	405.0 (329.0, 497.0)	0.10	0.756	426.0 (336.0, 582.0)	413.0 (259.0, 632.5)	0.52	0.470	488.5 (351.5, 679.0)	550.5 (427.8, 702.5)	1.57	0.210

注: [PN] 肠外营养; [DB] 直接胆红素; [ALT] 谷丙转氨酶; [AST] 谷草转氨酶; [TG] 甘油三酯; [ALP] 碱性磷酸酶。

表 5 临床结局的 logistic 回归趋势性分析

结局	MCT/LCT 组			SMOF 组		
	<i>n/N</i> [#] (%)	OR(95%CI) [*]	<i>P</i>	<i>n/N</i> [#] (%)	OR(95%CI) [*]	<i>P</i>
PNAC			0.015			0.158
PN 持续时间 15~21 d	12/108(11.1)	参考		5/93(5.4)	参考	
PN 持续时间 22~28 d	12/55(21.8)	1.775(0.584~5.398)		6/57(10.5)	2.190(0.555~8.641)	
PN 持续时间≥29 d	25/68(36.8)	4.067(1.491~11.091)		21/84(25.0)	3.555(0.974~12.977)	
ROP			0.242			0.081
PN 持续时间 15~21 d	46/108(42.6)	参考		29/93(31.2)	参考	
PN 持续时间 22~28 d	25/55(45.5)	1.268(0.544~2.957)		20/57(35.1)	1.033(0.463~5.283)	
PN 持续时间≥29 d	41/68(60.3)	1.953(0.888~4.299)		58/84(69.0)	2.331(1.029~5.283)	
BPD			0.001			0.094
PN 持续时间 15~21 d	50/108(46.3)	参考		48/93(51.6)	参考	
PN 持续时间 22~28 d	32/55(58.2)	1.768(0.760~4.111)		34/57(59.6)	1.706(0.766~3.799)	
PN 持续时间≥29 d	56/68(82.4)	5.169(2.133~12.531)		69/84(82.1)	2.637(1.074~6.476)	
脑损伤			0.827			0.006
PN 持续时间 15~21 d	41/108(38.0)	参考		43/93(46.2)	参考	
PN 持续时间 22~28 d	16/55(29.1)	1.210(0.517~2.834)		24/57(42.1)	1.501(0.704~3.199)	
PN 持续时间≥29 d	23/68(33.8)	1.274(0.572~2.837)		19/84(22.6)	0.361(0.152~0.857)	
LOS			0.099			0.705
PN 持续时间 15~21 d	8/108(7.4)	参考		13/93(14.0)	参考	
PN 持续时间 22~28 d	7/55(12.7)	4.653(1.036~20.893)		9/57(15.8)	1.553(0.547~4.412)	
PN 持续时间≥29 d	11/68(16.2)	4.333(0.983~19.095)		11/84(13.1)	1.171(0.376~3.650)	
NEC			0.071			0.098
PN 持续时间 15~21 d	2/108(1.9)	参考		4/93(4.3)	参考	
PN 持续时间 22~28 d	2/55(3.6)	1.642(0.135~20.049)		4/57(7.0)	1.905(0.380~9.553)	
PN 持续时间≥29 d	8/68(11.8)	7.388(0.829~65.825)		8/84(9.5)	6.036(1.136~32.071)	

注：[PN] 肠外营养；[PNAC] 肠外营养相关性胆汁淤积症；[ROP] 早产儿视网膜病变；[BPD] 支气管肺发育不良；[NEC] 坏死性小肠结肠炎。[#]*n/N*为该时期相应结局发生例数/该时期总例数。^{*}校正因素包括胎龄、出生体重、性别、母乳喂养、氨基酸用量达 3.0 g/(kg·d) 日龄、脂肪乳用量达 3.0 g/(kg·d) 日龄。

3 讨论

脂肪乳剂的安全性和耐受性是临床医师关注的问题。研究表明，含有鱼油的脂质乳剂可使血浆脂质清除速度加快 15%~25%，半衰期缩短 25%~45%^[12]。一项针对儿童的研究发现，与静脉输注大豆油脂肪乳剂相比，输注含 ω-3 鱼油脂肪乳剂组血清 TG 峰值水平明显降低，且停止输注后血清 TG 下降的速度明显增快，耐受性更好^[13]。另一项纳入 399 例极低出生体重儿的回顾性研究表明，与大豆油为基础的脂肪乳剂相比，使用 SMOF 的早产儿住院期间 TG 水平更低^[14]。本研究结果显示，SMOF 组早产儿 PN 时间为 15~21 d、22~28 d、≥29 d 者 TG 水平均显著低于相应的 MCT/LCT 组早产儿，进一步证实 SMOF 在早产儿中的使用具有较好的脂质耐受性。

Kasirer 等^[15]研究表明，相比 MCT/LCT，使用 SMOF 的早产儿 AST、ALT 及 DB 峰值水平均更低。欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会的营养委员会对不同类型的脂肪乳剂对 PNAC 的影响进行荟萃分析表明，在短期接受脂肪乳剂的新生儿中，使用不同的脂肪乳剂组 PNAC 的发生率及 DB、TB、AST、ALT 和 ALP 水平的比较均无显著差异，但对于需要长期 PN 支持（PN≥4 周）的新生儿，使用 SMOF 能降低胆红素水平^[16]。此外，另一项大型随机对照研究显示，接受 SMOF 和大豆油脂肪乳剂的早产儿组在肝功能检测方面无显著差异^[17]，本研究结果与之一致。

SMOF 中的维生素 E 和 α-生育酚在动物模型中被证实能预防 PNAC，SMOF 中较高水平的二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸（docosahexenoic acid, DHA）具有抗炎和保护肝脏的作用^[18]。然而，

SMOF 是否能降低早产儿 PNAC 的发生率仍然没有定论。Torgalkar 等^[19] 在一项针对极低出生体重儿的回顾性研究中发现, SMOF 组 PNAC 发生率低于大豆油组。本研究结果显示, SMOF 组早产儿 PNAC 发生率 (13.7%) 显著低于 MCT/LCT 组 (21.2%)。然而, 两项针对超低出生体重儿的研究结果显示, 使用 SMOF 并不能显著降低 PNAC 的发生率^[20-21]。这可能与其中一项研究开始使用脂肪乳剂的时间较晚 (生后 120 h 内), 另一项研究的样本量较小有关。PNAC 的发生率与 PN 持续时间呈正相关^[22]。本研究 logistic 回归趋势性分析显示, 随着 PN 持续时间延长, SMOF 组 PNAC 的发生风险未见增加, 而 MCT/LCT 组 PNAC 的发生风险明显增加, 表明在需要长期 PN 的早产儿中使用 SMOF 有助于减少 PNAC 的发生。

BPD 是目前新生儿重症监护病房中治疗较为棘手的疾病之一。有研究显示, 给予极低出生体重儿大豆油或鱼油的脂肪乳 3 g/(kg·d) 持续输注 25 d 的两组患儿 BPD 发生率分别为 25% 和 7%, 中重度 BPD 发生率分别为 15% 和 5%, 二者比较有显著差异^[23]。然而, Collins 等^[24] 研究表明在早产儿中使用鱼油不能降低 BPD 的发生风险。此外, 一项多中心随机对照研究表明, DHA 并不能保护早产儿免受 BPD 的影响^[25]。本研究中, 两组患儿在围生期情况及呼吸支持和用氧时间没有差异的情况下, logistic 回归趋势性分析显示, 随着 PN 持续时间延长, SMOF 组 BPD 的发生风险未见增加, 而 MCT/LCT 组 BPD 的发生风险明显增加。因此在临床中对于极低出生体重儿或严重疾病需长期 PN 者可选用 SMOF, 有助于减少 BPD 的发生。

一项大型队列研究表明, 与使用 MCT/LCT 相比, 使用 SMOF 的早产儿在 2 岁时癫痫、脑性瘫痪、发育障碍和多动症的发生率显著减少, 在 5 岁时癫痫、语言迟缓、多动症和孤独症谱系障碍的发生率亦显著减少^[26]。本研究 logistic 回归趋势性分析显示, SMOF 组早产儿随着 PN 持续时间延长, 脑损伤的发生率显著降低, 表明对需要长期 PN 的早产儿使用 SMOF 可能存在脑保护作用。SMOF 的脑保护作用可能与其成分中 DHA 的含量较高相关。DHA 是神经细胞膜的组成成分之一, 且 DHA 还具有抗氧化应激、抗炎和抗凋亡的特性, 通过稳定突触前和突触后神经元之间的细胞内离子, 减少缺氧缺血性损伤后的脑细胞凋亡^[27]。

本研究 logistic 回归趋势性分析显示, SMOF 并

没有降低 ROP、LOS、NEC 等疾病的发生率。 ω -3 脂肪酸在早产儿中的确切临床作用仍不清楚。一些研究报告显示, 没有足够高质量的数据证明使用含鱼油的脂肪乳剂可以降低感染、ROP、NEC 的发生率^[24, 28]。

本研究是一项大样本的前瞻性、多中心、随机对照研究, 样本量大, 数据可靠, 为优化早产儿脂肪乳剂的应用提供了可靠的循证医学证据。本研究存在的局限性: (1) 没有采用双盲设计, 主要考虑到临床需要根据患儿血液指标及时调整静脉脂肪乳剂的使用, 以确保医疗安全; (2) 在分析不同脂肪乳剂对早产儿神经发育结果的影响时, 观察结局为脑损伤, 缺乏语言、运动、认知等反映神经系统发育情况的随访评估。今后我们将开展早产儿随访, 以进一步证实 SMOF 对早产儿生长发育的长期影响。

综上所述, 与 MCT/LCT 相比, SMOF 具有较好的脂质耐受性; 随着 PN 使用时间延长, SMOF 不增加 PNAC、BPD 的发生风险, 且对脑损伤具有保护作用。因此, 在需要长期 PN 的早产儿中, 使用 SMOF 优于 MCT/LCT。

利益冲突声明: 所有作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Franco S, Goriacko P, Rosen O, et al. Incidence of complications associated with parenteral nutrition in preterm infants <32 weeks with a mixed oil lipid emulsion vs a soybean oil lipid emulsion in a level IV neonatal intensive care unit[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2021, 45(6): 1204-1212. PMID: 32862507. DOI: 10.1002/jpen.2011.
- [2] Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 6(6): CD013163. PMID: 31158919. PMCID: PMC6953211. DOI: 10.1002/14651858.CD013163.pub2.
- [3] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿外科学分会新生儿外科学组, 等. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34(10): 782-787. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.10.016.
- [4] Dani C, Pratesi S, Raimondi F, et al. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis[J]. Ital J Pediatr, 2015, 41: 69. PMID: 26428285. PMCID: PMC4591626. DOI: 10.1186/s13052-015-0178-7.
- [5] Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019,

- 200(6): 751-759. PMID: 30995069. PMCID: PMC6775872. DOI: 10.1164/rccm.201812-2348OC.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.早产儿脑室周围-脑室内出血与脑室周围白质软化的诊断建议[J].中华儿科杂志,2007,45(1):34-36. PMID: 17349146. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2007.01.008.
- [7] Daruich A, Bremond-Gignac D, Behar-Cohen F, et al. Retinopathy of prematurity: from prevention to treatment[J]. Med Sci (Paris), 2020, 36(10): 900-907. PMID: 33026333. DOI: 10.1051/medsci/2020163.
- [8] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会.新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J].中华儿科杂志,2019,57(4):252-257. PMID: 30934196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.
- [9] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会.新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南(2020)[J].中国当代儿科杂志,2021,23(1):1-11. PMID: 33476530. PMCID: PMC7818154. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2011145.
- [10] Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? [J]. Congenit Heart Dis, 2019, 14(1): 21-26. PMID: 30548469. DOI: 10.1111/chd.12727.
- [11] Fenton TR, Griffin IJ, Hoyos A, et al. Accuracy of preterm infant weight gain velocity calculations vary depending on method used and infant age at time of measurement[J]. Pediatr Res, 2019, 85(5): 650-654. PMID: 30705399. DOI: 10.1038/s41390-019-0313-z.
- [12] Carpentier YA, Hacquebard M, Portois L, et al. Rapid cellular enrichment of eicosapentaenoate after a single intravenous injection of a novel medium-chain triacylglycerol: fish-oil emulsion in humans[J]. Am J Clin Nutr, 2010, 91(4): 875-882. PMID: 20147473. PMCID: PMC2844675. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27951.
- [13] Goulet O, Antébi H, Wolf C, et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(5): 485-495. PMID: 20852176. DOI: 10.1177/0148607110363614.
- [14] Wang YL, Chen LJ, Tsao LY, et al. Parenteral nutrition with fish oil-based lipid emulsion reduces the risk of cholestasis in preterm infants[J]. J Int Med Res, 2021, 49(5): 3000605211011805. PMID: 33983048. PMCID: PMC8127804. DOI: 10.1177/03000605211011805.
- [15] Kasirer Y, Bin-Nun A, Raveh A, et al. SMOFlipid protects preterm neonates against perinatal nutrition-associated cholestasis[J]. Am J Perinatol, 2019, 36(13): 1382-1386. PMID: 30620942. DOI: 10.1055/s-0038-1676977.
- [16] Hojsak I, Colomb V, Braegger C, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous lipid emulsions and risk of hepatotoxicity in infants and children: a systematic review and meta-analysis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 62(5): 776-792. PMID: 26825766. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001121.
- [17] Uthaya S, Liu X, Babalis D, et al. Nutritional evaluation and optimisation in neonates: a randomized, double-blind controlled trial of amino acid regimen and intravenous lipid composition in preterm parenteral nutrition[J]. Am J Clin Nutr, 2016, 103(6): 1443-1452. PMID: 27099248. PMCID: PMC4880995. DOI: 10.3945/ajcn.115.125138.
- [18] Choudhary N, Tan K, Malhotra A. Inpatient outcomes of preterm infants receiving ω -3 enriched lipid emulsion (SMOFlipid): an observational study[J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(5): 723-731. PMID: 29445923. DOI: 10.1007/s00431-018-3112-3.
- [19] Torgalkar R, Dave S, Shah J, et al. Multi-component lipid emulsion vs soy-based lipid emulsion for very low birth weight preterm neonates: a pre-post comparative study[J]. J Perinatol, 2019, 39(8): 1118-1124. PMID: 31235782. DOI: 10.1038/s41372-019-0425-7.
- [20] 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. PMID: 33691914. PMCID: PMC7969195. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2011029.
- [21] Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, et al. A mixed lipid emulsion for prevention of parenteral nutrition associated cholestasis in extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial[J]. J Pediatr, 2018, 194: 87-93.e1. PMID: 29269199. PMCID: PMC5830079. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.11.012.
- [22] Wang N, Yan W, Hong L, et al. Risk factors of parenteral nutrition-associated cholestasis in very-low-birthweight infants[J]. J Paediatr Child Health, 2020, 56(11): 1785-1790. PMID: 32100397. DOI: 10.1111/jpc.14826.
- [23] Skouroliaou M, Konstantinou 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. PMID: 22878361. DOI: 10.1177/0884533612454547.
- [24] Collins CT, Makrides M, McPhee AJ, et al. Docosahexaenoic acid and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. N Engl J Med, 2017, 376(13): 1245-1255. PMID: 28355511. DOI: 10.1056/NEJMoa1611942.
- [25] Marc I, Piedboeuf B, Lacaze-Masmonteil T, et al. Effect of maternal docosahexaenoic acid supplementation on bronchopulmonary dysplasia-free survival in breastfed preterm infants: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 324(2): 157-167. PMID: 32662862. PMCID: PMC7361648. DOI: 10.1001/jama.2020.8896.
- [26] Chen IL, Hung CH, Huang HC. SMOFlipid is better than lipofundin for long-term neurodevelopmental outcomes in preterm infants[J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2548. PMID: 34444708. PMCID: PMC8398319. DOI: 10.3390/nu13082548.
- [27] Ghasemi Fard S, Wang F, Sinclair AJ, et al. How does high DHA fish oil affect health? A systematic review of evidence[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(11): 1684-1727. PMID: 29494205. DOI: 10.1080/10408398.2018.1425978.
- [28] Abbasoglu O, Hardy G, Manzanares W, et al. Fish oil-containing lipid emulsions in adult parenteral nutrition: a review of the evidence[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2019, 43(4): 458-470. PMID: 28792885. DOI: 10.1177/0148607117721907.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)