

· 论著 ·

含橄榄油脂肪乳剂在肝叶切除患者术后肠外营养中的应用

杨婧 张进祥 郑启昌

【摘要】 目的 研究含橄榄油脂肪乳剂在肝叶切除患者术后肠外营养中应用的安全性和有效性。**方法** 31 例选择性肝叶切除术后患者按入院顺序用随机数字表法分为对照组 ($n = 16$) 和研究组 ($n = 15$), 两组患者在术后 48 ~ 72 h 后接受连续 6 d 的等氮、等热量的肠外营养支持。研究组使用含橄榄油脂肪乳, 对照组使用标准的中/长链脂肪乳。分别于术前和术后第 1 天、第 7 天取患者清晨空腹外周静脉血, 检测肝功能指标和血浆蛋白水平, 并观察脂肪乳的安全性和术后患者恢复情况。**结果** 两组患者术前总胆红素、直接胆红素、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、总蛋白、白蛋白和前白蛋白具有可比性 (P 均 > 0.05)。两组患者术后的安全性及肝功能指标差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 但研究组术后第 7 天血浆总蛋白、白蛋白和前白蛋白较对照组更快恢复到正常水平, 与对照组相比差异具有统计学意义 [(57.57 ± 9.84) g/L 比 (47.76 ± 6.53) g/L, $P = 0.000$; (31.29 ± 3.11) g/L 比 (26.34 ± 4.87) g/L, $P = 0.000$; (0.188 ± 0.059) g/L 比 (0.103 ± 0.037) g/L, $P = 0.000$], 住院时间也明显缩短 [(13.1 ± 1.2) d 比 (15.2 ± 1.1) d, $P = 0.041$]。研究组与对照组的并发症发生率分别为 26.7% 和 31.3%。**结论** 含橄榄油脂肪乳剂具有很好的耐受性, 能够促进术后血浆蛋白的恢复; 可能有益于缩短术后住院时间, 但对术后并发症发生率无明显影响。

【关键词】 脂肪乳剂; 橄榄油; 大豆油; 肠外营养; 肝叶切除术

【中图分类号】 R453.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-635X(2011)02-0079-05

Olive oil-based lipid emulsion for parenteral nutrition in patients after hepatectomy YANG Jing, ZHANG

Jin-xiang, ZHENG Qi-chang. Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital Affiliated to Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: ZHENG Qi-chang, E-mail: zqcmd@126.com

【Abstract】 Objective To assess the safety and efficacy of an olive oil-based lipid emulsion for parenteral nutrition in patients after hepatectomy. **Methods** Thirty-one postoperative patients with elective hepatectomy were randomized to receive isonitrogenous, isocaloric parenteral nutrition over 6 days after liver lobectomy (48-72 hours) with either olive oil-based lipid emulsion (study group, $n = 15$) or standard soybean oil emulsion (control group, $n = 16$). The liver function and plasma proteins were assessed using peripheral venous blood collected before surgery, one day after surgery, and 7 days after surgery. The safety profiles of emulsion supports and postoperative rehabilitation were also assessed. **Results** The preoperative serum levels of total bilirubin, direct bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, total protein, albumin, and prealbumin were comparable between the two groups (all $P > 0.05$). Although the postoperative safety profile and liver function were not significantly different between two groups (all $P > 0.05$), plasma total proteins, albumin, and prealbumin returned to the normal levels significantly faster in the study group than in control group [(57.57 ± 9.84) g/L vs. (47.76 ± 6.53) g/L, $P = 0.000$; (31.29 ± 3.11) g/L vs. (26.34 ± 4.87) g/L, $P = 0.000$; (0.188 ± 0.059) g/L vs. (0.103 ± 0.037) g/L, $P = 0.000$] on the 7th postoperative day, and the postoperative hospital stay was also significantly shorter in the study group [(13.1 ± 1.2) d vs. (15.2 ± 1.1) d, $P = 0.041$]. The incidence of postoperative complications in study group and control group was 26.7% and 31.3%, respectively.

Conclusions Treatment with the new olive oil-based lipid emulsion is well tolerated in hepatectomy patients. It can speed up plasma proteins recovery and may shorten postoperative hospital stay, although it does not remarkably decrease the incidence of postoperative complications.

【Key words】 Intravenous lipid emulsion; Olive oil; Soybean oil; Parenteral nutrition; Hepatectomy

肝叶切除术后患者经常会面临严重的肝功能不全和营养不良问题,积极的营养支持对这些患者非常重要。Ok 等^[1]证实大鼠肝切除术后给予肠外营养能够显著增加肝脏重量。过去三十年间大豆油脂肪乳在肠外营养中被广泛应用,但近期研究认为新型脂肪乳剂应该考虑限制 ω -6 脂肪酸和中链脂肪酸含量,而提高单不饱和脂肪酸和长链 ω -3 脂肪酸含量^[2-3]。目前一种橄榄油和大豆油比例为 4:1、低亚油酸 (18%)、高油酸和 ω -9 单不饱和脂肪酸 (63%) 的新型脂肪乳剂被逐渐应用^[2]。国外多个临床研究已证实这种脂肪乳剂的营养和代谢作用以及在多种疾病中的应用:在儿科^[4]、家庭肠外营养^[5-7]、外科^[8]、创伤^[9]和烧伤^[10]患者中使用具有很好的安全性和耐受性,且有利于患者肝功能和免疫功能的恢复^[11-15]。本研究旨在探讨这种含橄榄油的脂肪乳剂在肝叶切除患者肠外营养中应用的合理性、安全性和有效性,为其临床应用提供证据。

1 对象与方法

1.1 对象

2008 年 3 月至 2008 年 8 月在华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科首次接受肝叶切除术的患者 31 例,所有患者治疗前均未接受任何抗肿瘤治疗和免疫治疗。研究对象的纳入标准:(1) 临床病史、症状、体征及影像学资料初步证实需要行肝叶切除手术;(2) 年龄 ≥ 18 岁;(3) 无明显手术禁忌证;(4) 患者能理解此研究的目的和不良反应,完成知情同意。排除标准:(1) 高脂血症,空腹血清甘油三酯 > 2.83 mmol/L,总胆固醇 > 7.76 mmol/L;(2) 合并糖尿病,空腹血糖 > 6.1 mmol/L;(3) 肝功能不良,胆红素高于正常上限值 2 倍,谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和谷丙转氨酶

(alanine aminotransferase, ALT) 高于正常上限值 4 倍;(4) 严重的肾功能不全,血尿素 > 16 mmol/L 或肌酐 > 268 μ mol/L;(5) 严重的出血性疾病;(6) 严重心、肺、脑疾患;(7) 对脂肪乳剂过敏。所有患者接受相似的手术方式,肝脏体积测定由 CT 增强三维重建来评估,术后病理均证实为肝细胞肝癌或肝海绵状血管瘤。

1.2 肠外营养支持方案

患者完成知情同意后按入院顺序采用随机数字表法分配进入研究组或对照组。研究组和对照组患者分别于术后接受连续 6 d 的含橄榄油脂肪乳剂 (20% 克林诺,广州百特侨光医疗用品有限公司) 和中/长链脂肪乳剂 (20% 力能,华瑞制药有限公司) 作为脂肪供能来源。两种脂肪乳剂的组成成分见表 1。肠外营养支持从术后 48 ~ 72 h 开始,脂肪乳的用量为 $0.85 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,两组氮源均为 8.4% 复方氨基酸 (华瑞制药有限公司),糖为 50%、10%、5% 葡萄糖溶液,并补充足够维生素、电解质和微量元素。以上营养制剂以“全合一”方式混合于三升袋中,16 h 内输完。给予 $(83.7 \pm 8.4) \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的非蛋白热量,其中 30% 由脂肪供给。两组患者在静脉营养治疗期间除可自由饮水外,均不接受其他饮食。术前和术后第 1 天、第 7 天取患者清晨空腹外周血 3 ~ 5 ml 作为检测样本。该研究已被华中科技大学同济医学院伦理委员会同意并批准。

1.3 观测指标

1.3.1 安全性和肝功能指标

在肠外营养期间监测患者的血压、心率、体温和体重等指标,同时观察并记录不良反应的发生率。肝功能指标包括总胆红素、直接胆红素、AST、ALT 和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)。

表 1 两组使用的脂肪乳剂组成成分 (每 100 ml)

Table 1 Compositions of emulsions in two groups (per 100 ml)

组别	大豆油 LCT	橄榄油 LCT	MCT	卵磷脂	甘油	PUFA	MUFA	饱和 脂肪酸	亚油酸/ 总脂肪酸	总能量
对照组	20 g	—	—	1.2 g	2.50 g	—	—	—	—	836.8 kJ
研究组	4 g	16 g	—	1.2 g	2.25 g	4 g	13 g	3 g	18%	836.8 kJ

LCT: 长链脂肪乳; MCT: 中链脂肪乳; PUFA: 多不饱和脂肪酸; MUFA: 单不饱和脂肪酸; —: 无

1.3.2 血浆蛋白

术前和术后第 1 天、第 7 天取清晨空腹外周血检测两组患者血浆总蛋白、白蛋白及前白蛋白水平。

1.3.3 术后患者恢复情况

记录患者术后住院时间（即手术到术后出院时间）和术后并发症发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 10.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差表示，行协方差检验，以排除手术等混杂因素的影响；分类资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

按照纳入标准和排除标准共有 31 例患者进入研究，其中研究组 15 例，对照组 16 例。两组患者的性别、年龄、体重指数、肿瘤类型、术中情况差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性（表 2）。

2.2 肝功能和安全性结果

术前两组 ALT、AST 和 ALP 水平差异无统计学意义（ $P = 0.904$ ， $P = 0.288$ ， $P = 0.250$ ）。术后第 7 天研究组和对照组的 ALT、AST 水平与术后第 1

天相比均明显下降，但两组下降水平相当，差异无统计学意义（ $P = 0.489$ ， $P = 0.195$ ）。两组 ALP 水平术后变化不明显。术后第 7 天两组总胆红素和直接胆红素与术后第 1 天相比均有下降，但下降水平相当，差异无统计学意义（ $P = 0.830$ ， $P = 0.150$ ）（表 3）。观察到可能与脂肪乳输注有关的不良反应：研究组有 2 例患者出现发热、心慌及体温升高的情况，对照组 1 例患者出现一过性血压升高。无患者出现腹胀、恶心、呕吐等症状。

2.3 血浆蛋白结果

两组患者血浆总蛋白、白蛋白及前白蛋白在术前及术后第 1 天相比差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。研究组术后第 7 天血浆总蛋白、白蛋白及前白蛋白较对照组更快恢复到正常水平，与对照组相比差异具有统计学意义（ $P = 0.000$ ， $P = 0.000$ ， $P = 0.000$ ）（表 4）。

2.4 两组患者术后恢复情况结果

研究组和对照组患者术后住院时间分别为（ 13.1 ± 1.2 ）d 和（ 15.2 ± 1.1 ）d，前者住院时间明显较短（ $P = 0.041$ ）。研究组术后并发症包括胸腔积液 1 例，胆汁瘘 1 例，切口感染 1 例，并发腹水 1 例；对照组术后并发症包括并发腹水 4 例，研究组与对照组的并发症发生率分别为 26.7% 和 31.3%。

表 2 两组患者术前临床基本特征

Table 2 Baseline data of patients in two groups

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	手术方式 (例)					
				左半肝切除	肝左外叶切除	右前叶切除	右半肝切除	右肝部分切除	右三叶切除
对照组 ($n = 16$)	3/13	52.3 ± 9.7	19.2 ± 0.6	2	2	2	1	8	1
研究组 ($n = 15$)	3/12	47.5 ± 11.1	18.8 ± 0.4	1	2	0	2	9	1

组别	肿瘤类型 (例)		TNM 分期 (例)		肝硬化程度 (例)			肝脏切除体积/ 总体积 (%， $\bar{x} \pm s$)	出血量 (ml, $\bar{x} \pm s$)
	肝细胞癌	肝血管瘤	I ~ II	III ~ IV	无	轻度	重度		
对照组 ($n = 16$)	11	5	10	6	11	2	3	29.0 ± 0.1	283.5 ± 96.1
研究组 ($n = 15$)	10	5	9	6	9	1	5	27.0 ± 0.1	275.0 ± 82.9

表 3 两组患者手术前后的肝功能指标（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Liver function parameters of patients before and after operation in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	TBIL ($\mu\text{mol}/\text{L}$) (3.4 ~ 20.5)	DBIL ($\mu\text{mol}/\text{L}$) (0 ~ 8.5)	ALT (U/L) (< 40)	AST (U/L) (< 45)	ALP (U/L) (40 ~ 160)
对照组 ($n = 16$)					
术前	20.05 ± 10.53	6.44 ± 2.87	43.55 ± 23.81	60.64 ± 40.46	118.64 ± 48.76
术后第 1 天	47.42 ± 24.27	15.10 ± 10.28	837.64 ± 441.03	987.72 ± 512.31	111.18 ± 43.44
术后第 7 天	30.76 ± 15.55	14.63 ± 8.85	158.36 ± 101.63	59.73 ± 50.10	116.82 ± 38.36
研究组 ($n = 15$)					
术前	21.26 ± 20.89	8.97 ± 13.60	80.32 ± 99.22	82.67 ± 89.27	142.38 ± 111.27
术后第 1 天	27.99 ± 16.27	11.83 ± 9.66	486.73 ± 347.87	595.09 ± 395.24	117.27 ± 62.11
术后第 7 天	20.97 ± 15.76	9.22 ± 7.71	127.36 ± 115.27	37.91 ± 16.02	145.36 ± 67.99

注：TBIL：总胆红素；DBIL：直接胆红素；ALT：谷丙转氨酶；AST：谷草转氨酶；ALP：碱性磷酸酶

表 4 两组患者手术前后血浆蛋白指标 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Plasma protein level of patients before and after operation in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	总蛋白 (g/L) (60 ~ 80)	白蛋白 (g/L) (35 ~ 55)	前白蛋白 (g/L) (0.100 ~ 0.400)
对照组 (n = 16)			
术前	67.91 ± 4.93	38.76 ± 3.88	0.180 ± 0.059
术后第 1 天	50.45 ± 4.20	30.04 ± 4.26	0.150 ± 0.031
术后第 7 天	47.76 ± 6.53	26.34 ± 4.87	0.103 ± 0.037
研究组 (n = 15)			
术前	67.42 ± 8.04	39.25 ± 5.05	0.195 ± 0.063
术后第 1 天	50.55 ± 7.87	28.45 ± 3.36	0.153 ± 0.039
术后第 7 天	57.57 ± 9.84 ^a	31.29 ± 3.11 ^a	0.188 ± 0.059 ^a

注: 与对照组比较, * $P < 0.001$

3 讨论

20 世纪 90 年代起橄榄油脂肪乳开始应用于肠外营养支持中, 且 80% 的大豆油脂肪乳被富含长链 ω -9 单不饱和脂肪酸的橄榄油脂肪乳所替代。这种脂肪乳中单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸的含量分别是 65% 和 20%, ω -6 和 ω -3 多不饱和脂肪酸之比为 9:1^[14,16]。

在经历一个长时间、操作复杂的肝叶切除手术后, 患者的肝功能都会受到不同程度的影响, 出现不同程度的肝功能不全或营养不良的情况。手术对肝脏是一种打击, 术后一段时间患者的胃肠道功能还没有完全恢复, 此时肠外营养支持非常有必要^[17]。Palova 等^[18]报道橄榄油脂肪乳引起胆酶和血清甘油三酯异常的频率远远低于大豆油脂肪乳。在一些长期家庭式肠外营养病例研究中证实肝功能不良患者应用橄榄油脂肪乳是安全的, 且对炎症因子无影响^[5,7,19]。本研究也将这种含有橄榄油的脂肪乳与含大豆油的脂肪乳进行比较, 评估其在肝叶切除患者中应用的安全性。本研究显示两种脂肪乳都具有很好的安全性和肝脏耐受性。本研究选择每天每公斤体重 0.15 g 氮和 0.85 g 脂肪用于低热量的能量供给是因为: 第一, 在提供基本营养支持的同时尽可能减少术后肝肾功能的液体负担; 第二, 研究表明低氮低热量的能量供给可以降低血糖水平, 缩短住院时间, 降低住院费用及静脉炎的发生率^[20]。研究同时还关注了患者的耐受性, 发现患者对该橄榄油脂肪乳有很好的依从性。选择 6 d 这个时间点是為了尽可能将肠外营养作为一个单独的影响因素来观察其作用。研究表明含橄榄油脂肪乳能加速肝叶切除术后血浆蛋白的恢复, 明显缩短术后

住院时间。

本研究为橄榄油脂肪乳在肝叶切除患者术后的短期应用提供了观察结果, 但仍需要多中心、大样本、长时间的调查研究进一步证实, 并且有可能在橄榄油脂肪乳对机体免疫功能方面的影响进行深入研究。综上所述, 橄榄油脂肪乳可能有改善肝叶切除患者术后全身营养状况的恢复, 维持肝脏的正常代谢的作用。

参 考 文 献

- [1] Ok E, Yilmaz Z, Karaküçük I, et al. Use of olive oil based emulsions as an alternative to soybean oil based emulsions in total parenteral nutrition and their effects on liver regeneration following hepatic resection in rats [J]. Ann Nutr Metab, 2003, 47(5):221-227.
- [2] Carpentier YA, Dupont IE. Advances in intravenous lipid emulsions [J]. World J Surg, 2000, 24(12):1493-1497.
- [3] Adolph M. Fat emulsions in parenteral feeding: the present and the future perspectives [J]. Wien Klin Wochenschr, 2003, 115(21-22):737-739.
- [4] Goulet O, de Potter S, Antébi H, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study [J]. Am J Clin Nutr, 1999, 70(3):338-345.
- [5] Reimund JM, Arondel Y, Joly F, et al. Potential usefulness of olive oil-based lipid emulsions in selected situations of home parenteral nutrition-associated liver disease [J]. Clin Nutr, 2004, 23(6):1418-1425.
- [6] Vahedi K, Atlan P, Joly F, et al. A 3-month double-blind randomised study comparing an olive oil- with a soyabean oil-based intravenous lipid emulsion in home parenteral nutrition patients [J]. Br J Nutr, 2005, 94(6):909-916.
- [7] Reimund JM, Rahmi G, Escalin G. Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21(4):445-454.
- [8] Mertes N, Grimm H, Fürst P, et al. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study [J]. Ann Nutr Metab, 2006, 50(3):253-259.
- [9] Huschak G, Zur Nieden K, Hoell T, et al. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients: a pilot study [J]. Intensive Care Med, 2005, 31(9):1202-1208.
- [10] García-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P, et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols [J]. Br J Nutr, 2005, 94(2):221-230.
- [11] Granato D, Blum S, Rössle C, et al. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions *in vitro* [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2000, 24(2):

- 113-118.
- [12] Mateu-de Antonio J, Grau S, Luque S, et al. Comparative effects of olive oil-based and soyabean oil-based emulsions on infection rate and leucocyte count in critically ill patients receiving parenteral nutrition [J]. *Br J Nutr*, 2008, 99(4):846-854.
- [13] Cury-Boaventura MF, Gorjão R, de Lima TM, et al. Effect of olive oil-based emulsion on human lymphocyte and neutrophil death [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2008, 32(1):81-87.
- [14] Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(5):1171-1184.
- [15] Buenestado A, Cortijo J, Sanz MJ, et al. Olive oil-based lipid emulsion's neutral effects on neutrophil functions and leukocyte-endothelial cell interactions [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2006, 30(4):286-296.
- [16] Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10(2):165-174.
- [17] 张宪生, 单礼成. 早期胃肠内营养对肝功能恢复的促进作用 [J]. *山东医药*, 2002, 42(22):10-11.
- [18] Palova S, Charvat J, Kvapil M. Comparison of soybean oil- and olive oil-based lipid emulsions on hepatobiliary function and serum triacylglycerols level during realimentation [J]. *J Int Med Res*, 2008, 36(3):587-593.
- [19] Thomas-Gibson S, Jawhari A, Atlan P, et al. Safe and efficacious prolonged use of an olive oil-based lipid emulsion (ClinOleic) in chronic intestinal failure [J]. *Clin Nutr*, 2004, 23(4):697-703.
- [20] 蒋朱明, 王秀荣, 韦军民, 等. 低氮低热量肠外营养与传统氮热量肠外营养对术后患者血糖、感染相关并发症、住院时间、费用等影响的比较 (100 例随机、对照、多中心临床研究) [J]. *中国临床营养杂志*, 2003, 11(3):179-183.

(收稿日期: 2010-04-15)