·药物安全与合理应用·

新生儿使用多种油脂肪乳与中长链脂肪乳对肠外营养相关肝病影响的 Meta 分析

赵荣达[1,2],甘文慧[1,2],张亚菲[1,2],闫美兴[2],莫晓媚[2*]

(1 中国海洋大学医药学院,青岛 266003;2 青岛大学附属妇女儿童医院,青岛 266034)

[摘要] **目的**:通过系统评价比较新生儿使用多种油脂肪乳(soybean oil-medium chain triglycerides-olive oil-fish oil,SMOF)和中长链脂肪乳(medium/long chain triglycerides,MCT/LCT)对肠外营养相关肝病的影响,为临床用药提供循证依据。**方法**:系统检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science 数据库,检索时间为建库至 2024 年 12 月 30 日,纳入使用肠外营养≥7 d 的新生儿,对符合纳排标准的随机对照试验进行质量评估和数据提取,使用 R4.3.3、Stata14 对数据进行分析。**结果**:研究共纳入 7 项随机对照试验,涉及 963 例患儿。在肝酶方面,与 MCT/LCT 组相比,静脉输注 SMOF 的患儿谷丙转氨酶(SMD = −0.73,95% CI:−1.34 ~ −0.12,P = 0.018 7)、谷氨酰转移酶(SMD = −0.89,95% CI:−1.33 ~ −0.45,P < 0.000 1)水平更低,谷草转氨酶、碱性磷酸酶水平与 MCT/LCT 组相当;在胆红素方面,SMOF 组的直接胆红素水平更低(SMD = −0.61,95% CI = −0.88 ~ −0.34,P < 0.000 1)、总胆红素水平两组并无差异;在血脂方面,SMOF 组三酰甘油水平低于 MCT/LCT 组(SMD = −2.89,95% CI = −3.80 ~ −1.97,P < 0.000 1),总胆汁酸水平相近;在胆汁淤积发生率方面,静脉输注 SMOF 的患儿相较于使用 MCT/LCT 的患儿有显著改善(OR = 0.54,95% CI = 0.36 ~ 0.84,P = 0.005 4);此外,相较于 MCT/LCT,SMOF 不会增加脓毒症、坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良等其他常见严重不良事件的发生率,两组患儿的死亡率无显著差异。**结论**:与 MCT/LCT 相比,SMOF 能够改善新生儿的肠外营养相关肝病,安全性更佳。

[关键词] 新生儿;多种油脂肪乳;中长链脂肪乳;肠外营养相关肝病;安全性;Meta 分析

[中图分类号] R977.6 [文献标志码] A [文章编号] 1003 − 3734(2026)10 − 1099 − 09

Effects of soybean oil-medium chain triglycerides-olive oil-fish oil *vs* medium/long chain triglycerides emulsions on parenteral nutrition-associated liver disease in neonates: a Meta-analysis

ZHAO Rong-da[1,2], GAN Wen-hui[1,2], ZHANG Ya-fei[1,2], YAN Mei-xing[2], MO Xiao-mei[2*]

(1 *School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao* 266003, *China*; 2 *Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao* 266034, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To systematically compare the effects of soybean oil-medium chain triglycerides-olive oil-fish oil (SMOF) and medium/long chain triglycerides (MCT/LCT) on parenteral nutrition-associated liver disease (PNALD) in neonates, thus to provide evidence-based guidance for clinical practice. **Methods**: A comprehensive search was conducted in databases including CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed, Embase, Cochrane Library, and Web of Science, covering studies published from inception to December 30, 2024.

[基金项目] 山东省药品不良反应监测专项研究平台资助项目(儿童用药项目,2024SDADR041);山东省药品不良反应监测中心科研课题资助项目(2025SDADRKY12)

[作者简介] 赵荣达,男,硕士研究生,研究方向:药物警戒与不良反应信号挖掘。E-mail:844617575@qq.com。

[通讯作者] *莫晓媚,女,主任药师,研究方向:医院药学。E-mail:mxmryl@126.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.10.012

Randomized controlled trials (RCTs) involving neonates receiving parenteral nutrition for ≥7 d were included. Eligible studies were assessed for quality, and data were extracted for analysis using R4.3.3 and Stata 14. **Results**: Seven RCTs involving 963 neonates were included. Compared to the MCT/LCT group, the SMOF group showed significantly lower levels of alanine aminotransferase (ALT) (SMD = −0.73, 95% CI: −1.34 to −0.12, P = 0.018 7) and gamma-glutamyl transferase (GGT) (SMD = −0.89, 95% CI: −1.33 to −0.45, P < 0.000 1), while aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase levels were comparable between groups. In terms of bilirubin, the SMOF group had lower direct bilirubin levels (SMD = −0.61, 95% CI = −0.88 to −0.34, P < 0.000 1), but no significant difference was observed in total bilirubin. Regarding lipid metabolism, triglyceride levels were lower in the SMOF group (SMD = −2.89, 95% CI: −3.80 to −1.97, P < 0.000 1), whereas total bile acid levels were similar. The incidence of cholestasis was significantly reduced in the SMOF group (OR = 0.54, 95% CI: 0.36 to 0.84, P = 0.005 4). Additionally, SMOF did not increase the risk of sepsis, necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, or other severe adverse events compared to MCT/LCT, and there was no significant difference in mortality between the two groups. **Conclusion**: Compared to MCT/LCT, SMOF improves PN-associated liver disease in neonates with a better safety profile.

[**Key words**] newborn; soybean oil-medium chain triglycerides-olive oil-fish oil; medium/long chain triglycerides; parenteral nutrition-associated liver disease; safety; Meta-analysis

随着围产医学的发展,早产儿存活率逐年提高,但早产儿胃肠道发育不成熟、吸吮能力差,且部分早产儿常合并许多高危因素,无法通过肠内营养满足营养需求,因此肠外营养(parenteral nutrition,PN)成为挽救早产儿和危重新生儿生命的重要支持手段。脂肪乳剂在 PN 中作为核心供能成分,其安全性直接关系到患儿的长期预后。然而,新生儿肝脏发育不成熟,药物代谢酶活性低,长期使用脂肪乳剂易引发胆汁淤积、转氨酶升高等肝功能异常,严重者可导致肠外营养相关肝病(parenteral nutrition-associated liver disease,PNALD),有研究显示长期使用 PN 的儿童 PNALD 的发病率可达 40% ~60%,病死率高达 38% ~51%,具有较高的临床危害性[1-3]。

目前临床上常选用中长链脂肪乳(medium/long chain triglycerides,MCT/LCT)和多种油脂肪乳(soybean oil-medium chain triglycerides-olive oil-fish oil,SMOF)补充新生儿的静脉营养。MCT/LCT 是第 2 代脂肪乳,由 MCT 和 LCT 物理混合制作而成,该脂肪乳剂较传统长链脂肪乳发生肝功能损害、免疫抑制的风险更低,曾被认为更适用于肝功能不良或存在免疫抑制的患儿[4]。SMOF 是新型第 3 代脂肪乳,含有 30% 豆油、30% MCT、25% 橄榄油和 15% 鱼油,可提供更多的必需脂肪酸,且 ω-6/ω-3 的比率约为 2.5∶1。有实验性研究结果提示,ω-6/ω-3 脂肪酸的比例约为 2 ~4∶1,可以改善患者的临床结局[5-6],临床研究也证实了这一观点[4]。SMOF 中脂肪酸比例更加合理,被认为有利于 PNALD 的恢复[7]。

《中国新生儿临床支持应用指南》指出,中长链混合型脂肪乳剂优于长链脂肪乳剂[8],欧洲相关指南中也提出 SMOF 脂肪乳剂可能对预防和治疗肠衰竭相关肝病有益,相比于传统脂肪乳剂更推荐使用 SMOF 等复合脂肪乳剂作为新生儿的 PN 脂质来源[9]。然而目前直接比较 SMOF 与 MCT/LCT 对新生儿肝损害安全性优劣的证据较为匮乏。特别在我国,SMOF 近几年才逐渐被引入新生儿领域,国内医疗机构应用 SMOF 作为早产儿 PN 的时间尚短,经验有限,缺乏相关临床诊疗指南的指导。因此,本研究拟通过检索国内外数据库,重点关注 PNALD 相关结局指标,比较 SMOF 与 MCT/LCT 在新生儿群体中的安全性,以期为新生儿的营养支持提供决策依据,为相关指南的完善提供循证证据。

资料与方法

本研究严格按照 PRISMA 扩展声明报告中的规范进行报告,研究已在国际系统综述前瞻性注册库(PROSPERO)注册,注册号为 CRD420251042663。

1 检索策略

通过计算机检索相关的中英文数据库,中文数据库包括:中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库(CBM);英文数据库包括:PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science。此外基于相关综

述及纳入研究的参考文献进行补充纳入。中文检索词包括:新生儿、早产儿、中长链脂肪乳、多种油脂肪乳、随机对照试验(RCT)等;英文检索词包括 Infants、Premature、MCT/LCT、SMOF、RCT 等。

2 纳排标准

纳入标准:① 研究类型为 RCT 研究;② 研究对象为使用 PN≥7 d 的新生儿;③ 干预措施为静脉输注 SMOF 或 MCT/LCT;④ 可获得全文的文献;⑤ 发表语种为中文或英文;⑥ 报道了本研究关注的结局指标,主要结局指标包括肝酶指标、胆红素水平、血脂水平、胆汁淤积发生率,次要结局指标包括坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis,NEC)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia,BPD)等其他常见或重要的安全性指标。

排除标准:① 先天性肝功能不全的患儿;② 无本研究纳入的任何一项结局指标的文献;③ 无法获得全文或关键数据不明确的文献;④ 重复发表的文献。

3 文献筛选与数据提取

由 2 名研究者根据纳排标准独立对文献进行初筛,通过阅读标题和摘要确定进入复筛的文献,并进行交叉核验。随后进行全文阅读,确定最终纳入的文献。使用 MS Excel 2021 制作数据提取表,提取的条目包括文献的基本信息和结局指标。基本信息包括第一作者、发表年份和国家、样本量、干预措施、PN 天数等;结局指标包括干预组(SMOF)与对照组(MCT/LCT)的具体特征数据,如均值(mean,M)、标准差(standard deviation,SD)、发生率等。若均值或标准差在文章中仅以图像的形式呈现且无法与作者取得联系获得原始数据,则使用 Engauge Digitizer 4.1 软件提取数据。

4 文献质量评价

根据 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的研究进行评价,评价内容包括:随机分组序列的生成、随机分配隐藏方法、盲法、结局指标数据的完整性、选择性报告数据和其他偏倚来源。对所纳入文献具体情况均进行“Low risk”“Unclear risk”“High risk”的判断,利用 Review Manager 5.3 软件进行方法学质量的评价以及发表偏倚的评估。

5 统计学处理

使用 R 4.3.3 和 R Studio 进行 Meta 分析。采用 I^2 检验分析异质性,若 $P>0.1$,$I^2<50\%$,表示研究间同质性较好,采用固定效应模型进行分析,反之则表示研究间存在异质性,采用随机效益模型进行分析。二分类变量采用比值比(odds ratio,OR)表示,同时计算其合并效应量及其 95% 可信区间(confidence interval,CI)。连续性变量以标准化均值差(standardized mean difference,SMD)和 95% CI 表示。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。使用 Stata 14 进行发表偏倚和敏感性分析。对纳入文献≥5 篇的结局指标采用漏斗图结合 Begg's 检验与 Egger's 检验评估发表偏倚,对可能存在的发表偏倚使用剪补法进行验证。当研究结果存在较大异质性($I^2\geq50\%$)时,进行敏感性分析,采用逐一剔除法判断结果的稳健性。

结　果

1 文献检索

根据制定的文献检索策略进行检索,共检索到 7 973 篇文献,去重后得到 4 955 篇,阅读标题和摘要后共筛选出 88 篇,经过全文阅读后 81 项研究被排除,最终本研究共纳入 7 篇 RCT[10-16](见图 1)。

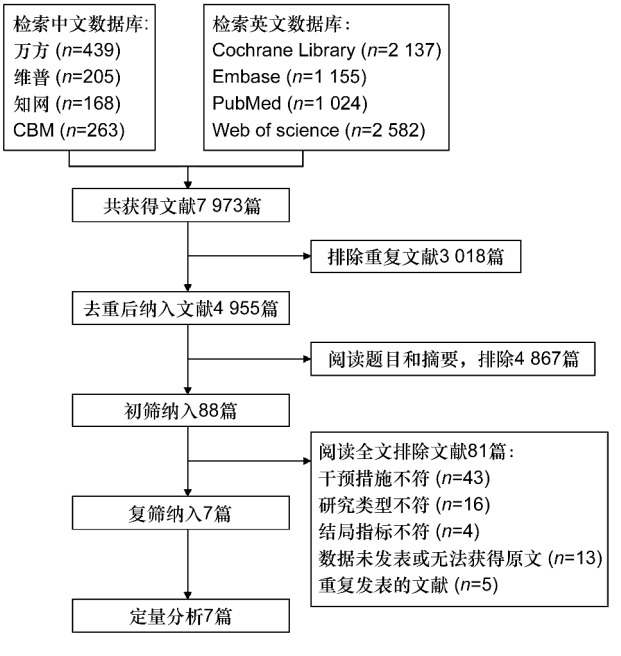


图 1 文献筛选流程图

2 纳入文献的基本特征和质量评价

2.1 文献的基本特征 纳入的 7 篇文献均为 RCT,研究对象均为 PN 时间不短于 7 d 的早产儿,Jiang 等[14]的研究对象为 PN 时间不少于 14 d 接受了肠胃营养手术的新生儿。7 项 RCT 共计纳入患儿 963 例,纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	样本数（试验组/对照组）	例数（男/女）	患儿特点	出生体重/g	干预措施	使用天数/d
Yang,2023	465(234/231)	245/220	胎龄 <32 周	<1 500	SMOF *vs* MCT/LCT	PN≥14
杨欣,2023	30(15/15)	13/17	胎龄 <32 周	<1 500	SMOF *vs* MCT/LCT	PN > 14
李滨燕,2023	100(50/50)	52/48	胎龄 <36 周	<2 500	SMOF *vs* MCT/LCT	PN≥7
葛利,2021	100(50/50)	53/47	胎龄 <35 周	平均 1 700	SMOF *vs* MCT/LCT	PN≥7
Jiang,2019	150(64/86)	74/76	接受胃肠手术的新生儿	未提及	SMOF *vs* MCT/LCT	PN≥14
Hsiao,2019	60(30/30)	29/31	胎龄 <32 周	<1 500	SMOF *vs* MCT/LCT	PN > 7
Savini,2013	58(28/30)	26/32	胎龄 <31 周	500 ~ 1 249	SMOF *vs* MCT/LCT	PN≥14

2.2 文献质量评价 所有研究均为 RCT,均阐明了随机序列产生的方法,但有些属于单盲研究或未提及盲法,故存在一定测量偏倚风险。所有研究的数据均完整,均未发现是否存在其他偏倚。具体评价条目与结果汇总见图 2 和图 3。

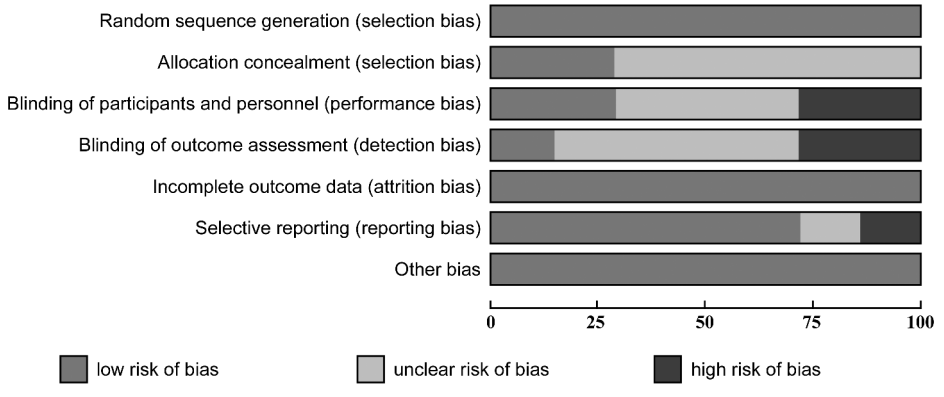


图 2 纳入研究偏倚风险比例图

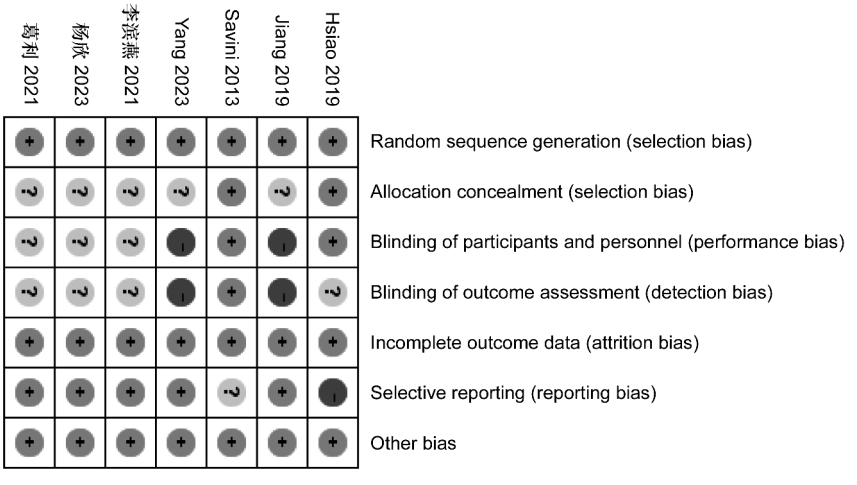


图 3 纳入研究偏倚风险评估图

3 荟萃分析

3.1 对肝酶的影响 有 5 项 RCTs[11-12,14-16]（n = 294）报道了新生儿输注 SMOF 或 MCT/LCT 7 d 以上对谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）水平的影响，各研究间存在异质性（P < 0.000 1，I^2 = 85.2%），采用随机效应模型。Meta 分析结果显示（见图 4），与 MCT/LCT 组相比，使用 SMOF 组的患儿 ALT 水平更低，差异有统计学意义（SMD = −0.73，95% CI：−1.34 ~ −0.12，P = 0.018 7）。

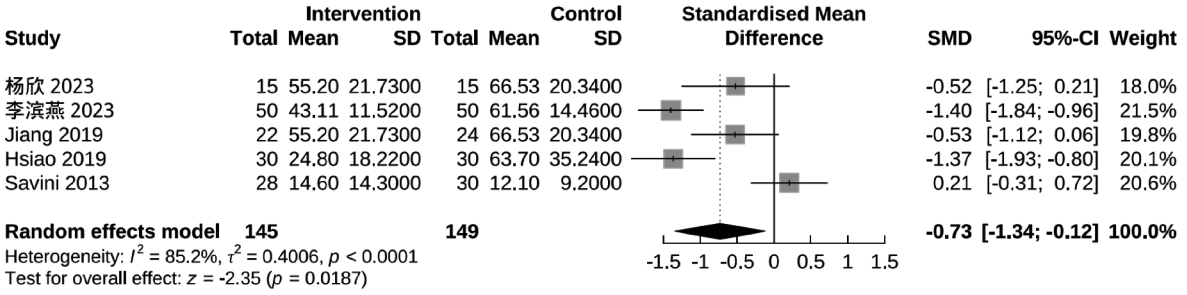


图 4 SMOF 对 ALT 水平的影响森林图

有 2 项 RCTs[11,16]（n = 88）报道了 SMOF 与 MCT/LCT 对新生儿谷氨酰转移酶（gamma-glutamyl transferase，GGT）水平的影响，研究间无异质性（P = 0.935 5，I^2 = 0%），故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示（见图 5），与 MCT/LCT 组相比，SMOF 组可降低新生儿的 GGT 水平，差异有统计学意义（SMD = －0.89，95% CI：－1.33 ～ －0.45，P < 0.000 1）。

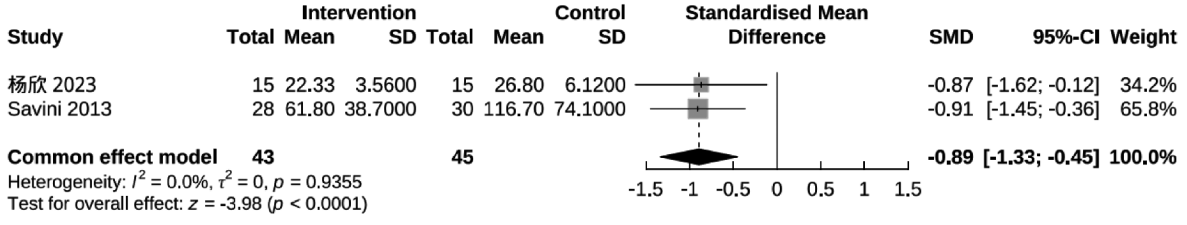


图 5 SMOF 对 GGT 水平的影响森林图

有 4 项 RCTs[11－12,14,16]（n = 234）报道了早产儿输注 SMOF 或 MCT/LCT 对谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）的影响，各研究间存在异质性（P < 0.000 1，I^2 = 88.2%），采用随机效应模型。Meta 分析结果显示（见图 6），SMOF 组的患儿比 MCT/LCT 组的患儿 AST 水平更低，但差异无统计学意义（SMD = －0.36，95% CI：－1.16 ～ 0.45，P = 0.386 0）。

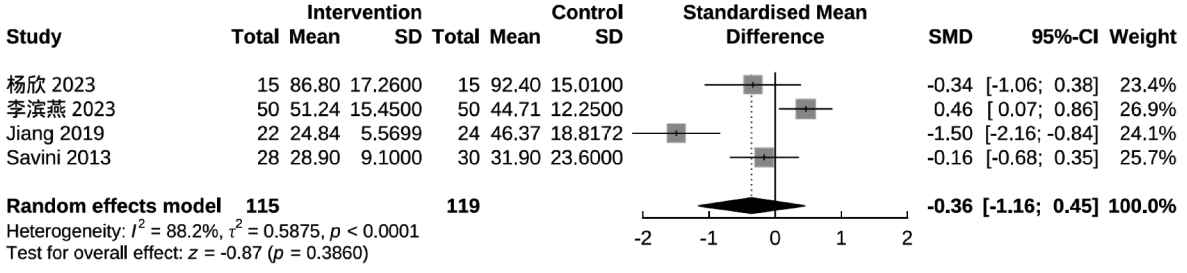


图 6 SMOF 对 AST 水平的影响森林图

有 2 项 RCTs[12,16] 报道了不同脂肪乳剂对碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）水平的影响，结果显示，SMOF 组与 MCT/LCT 组的 ALP 水平的差异无统计学意义（SMD = －0.15，95% CI：－0.93 ～ 0.62，P = 0.698 4）。

3.2 对胆红素的影响 有 4 项 RCTs[11－12,14,16]（n = 176）报道 SMOF 与 MCT/LCT 对新生儿直接胆红素（direct bilirubin，DBIL）的影响，各研究间存在异质性（P = 0.000 4，I^2 = 83.6%），故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示（见图 7），静脉输注 SMOF 相比 MCT/LCT 能降低新生儿的 DBIL 水平，差异有统计学意义（SMD = －0.61，95% CI = －0.88 ～ －0.34，P < 0.000 1）。

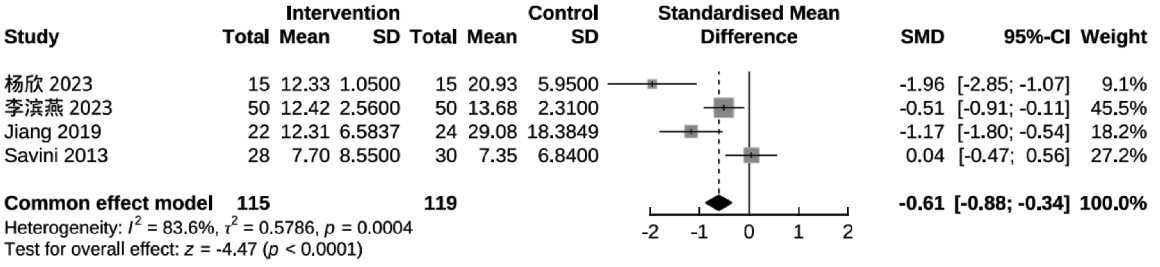


图 7 SMOF 对 DBIL 水平的影响森林图

有 2 项 RCTs[12,16]（n = 158）提到了 SMOF 与 MCT/LCT 对新生儿总胆红素（total bilirubin，TBIL）的影响。2 项研究存在异质性（P < 0.000 1，I^2 = 96.8%），随机效应模型结果显示 SMOF 组与 MCT/LCT 组间的 TBIL 水平无统计学差异（SMD = −0.61，95% CI：−2.53 ~ 1.32，P = 0.537 4）。

3.3 对血脂的影响 有 2 项 RCTs[11-12]（n = 130）报道了新生儿输注不同脂肪乳剂对三酰甘油（triglycerides，TG）水平的影响。研究间存在异质性（P = 0.101 6，I^2 = 62.7%），采用随机效应模型。Meta 分析结果显示（见图 8），SMOF 组患儿较 MCT/LCT 组的 TG 水平更低，差异有统计学意义（SMD = −2.89，95% CI = −3.80 ~ −1.97，P < 0.000 1）。

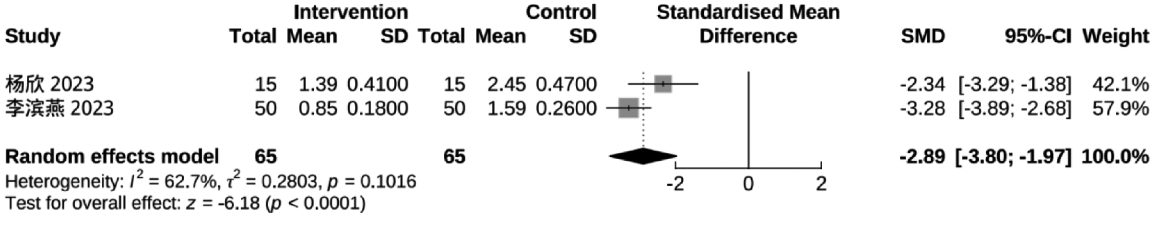


图 8 SMOF 对 TG 水平的影响森林图

有 2 项 RCTs[11-12] 提及 2 种脂肪乳剂对患儿总胆汁酸（total bile acids，TBA）水平的影响。Meta 分析结果显示，两组间的 TBA 水平无统计学差异（SMD = −2.29，95% CI：−5.26 ~ 0.68，P = 0.130 0）。

李滨燕[12]的研究还提到了 2 种脂肪乳剂对新生儿总胆固醇（total cholesterol，TC）水平、白蛋白（albumin，ALB）水平的影响，RCT 研究结果显示，与 MCT/LCT 组相比，SMOF 组患儿的 TC 和 ALB 水平均更低，差异有统计学意义（P < 0.05）。

3.4 对 PN 相关性胆汁淤积（parenteral nutrition associated cholestasis，PNAC）发生率的影响 有 5 项 RCTs[10-11,13,15-16]（n = 713）报道了新生儿输注 SMOF 对 PNAC 发生率的影响，各研究间无异质性（P = 0.662 2，I^2 = 0.0%），故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示（见图 9），SMOF 能降低新生儿 PNAC 的发生率，与 MCT/LCT 组的差异有统计学意义（OR = 0.54，95% CI = 0.36 ~ 0.84，P = 0.005 4）。

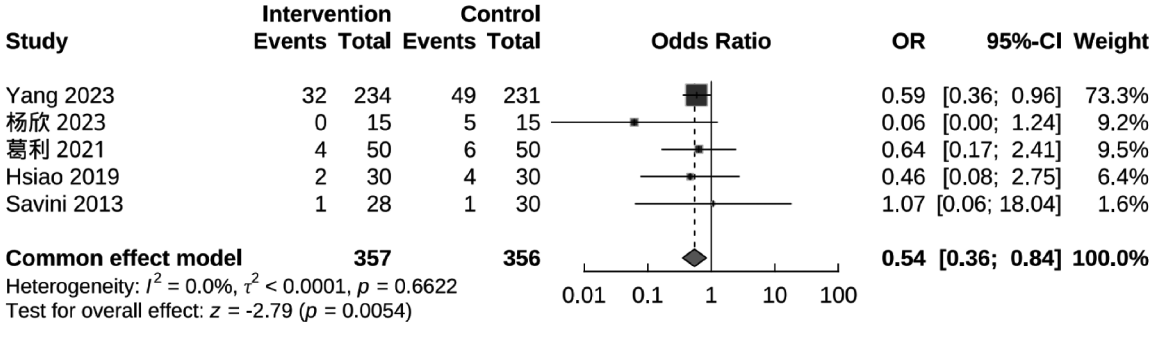


图 9 SMOF 对新生儿 PNAC 发生率的影响森林图

3.5 对脓毒症发病率的影响 有5项RCTs[10-11,14-16]（n=773）报道了新生儿输注SMOF相比MCT/LCT对脓毒症（sepsis）发病率的影响，各研究间无异质性（P=0.659 0，I^2=0.0%），故采用固定效应模型。Meta分析结果显示（见图10），SMOF组与MCT/LCT组的脓毒症发病率差异无统计学意义（OR=1.07，95% CI=0.70～1.65，P=0.750 9）。

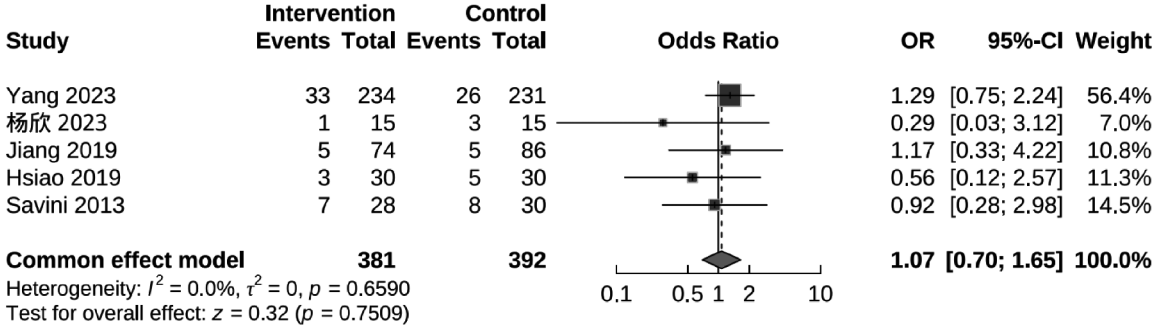


图10 SMOF对新生儿脓毒症发生率的影响森林图

3.6 对其他安全性结局发生率的影响 进一步对其他安全性结局指标进行荟萃分析（见表2），结果显示，静脉输注SMOF的患儿的NEC发生率、BPD发生率、死亡率与静脉输注MCT/LCT的患儿相比并未增加（P=0.705 1；P=0.694 8；P=0.748 4）。

表2 其他安全性结局指标的Meta分析结果

指标	纳入研究数量	效应量（OR）	95% CI	I^2/%
NEC发生率	4	1.09	(0.69,1.75)	0.0
BPD发生率	4	0.83	(0.33,2.07)	50.1
死亡率	2	0.82	(0.25,2.73)	0.0

4 发表偏倚

对纳入文献≥5篇的结局指标进行发表偏倚分析，倒漏斗图大致对称，研究点均匀分布在合并效应值周围，提示无明显的发表偏倚（见图11）。结合Begg's法和Egger's法检验发表偏倚，结果显示除Egger's法检验sepsis这一指标时P=0.038（<0.05），其他结局指标的P值均>0.05（见表3）。这提示sepsis这一结局指标的结果可能存在发表偏倚，使用剪补法继续分析，结果显示剪补了0项研究。这一结果可能是由于漏斗图较为对称、偏倚也较为轻微（P=0.038），未达到剪补法的触发阈值，剪补法认为无显著离群值需要调整。剪补法未补入任何研究，提示Egger's检验检出的潜在发表偏倚可能未显著影响合并效应量。

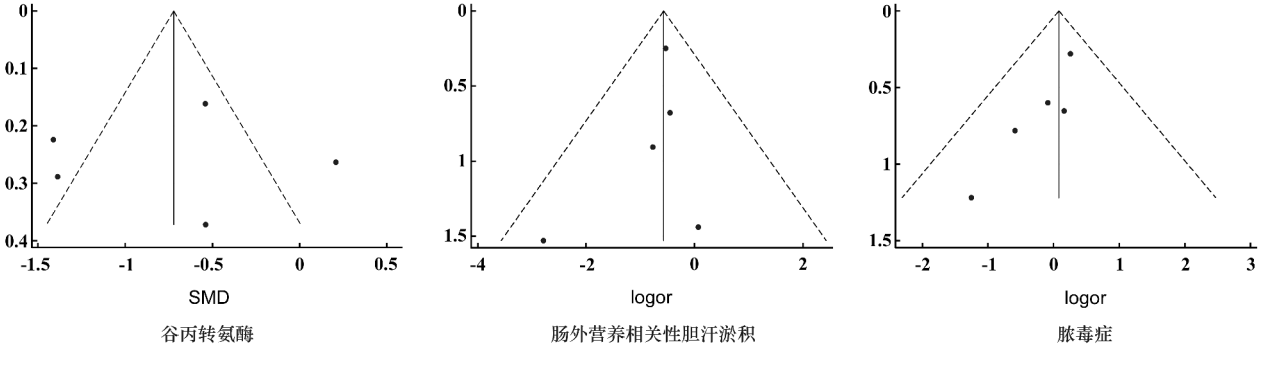


图11 两组患儿ALT水平、PNAC发生率、sepsis发生率比较的漏斗图

表 3 基于 Begg's 和 Egger's 检验进行的发表偏倚分析

结局指标	*P*(Begg's)	*P*(Egger's)
ALT	1.000	0.649
PNAC	0.462	0.276
sepsis	0.086	0.038

5 敏感性分析

荟萃分析结果显示,ALT 水平这一指标纳入了 5 项 RCTs 且研究间异质性较大($P < 0.000\ 1$,$I^2 = 85.2\%$),对其进行敏感性分析,对纳入研究的文献逐个进行剔除,敏感性分析前后结果并未发生显著改变,其中效应量变化范围为 −0.974 ~ −0.556,波动范围较小,且剔除任意文献后置信区间均包含原始值,表明结果较为稳健可靠。

讨 论

脂肪乳剂所致 PN 相关肝损害是新生儿 PN 支持的核心矛盾之一,近年来被越来越广泛地关注。MCT/LCT 是目前指南推荐的 PN 脂肪乳剂,SMOF 作为最新一代脂肪乳剂,虽尚未被国内权威指南推荐,但由于其可能对预防和治疗肠衰竭相关肝病有益,同时对炎症反应和氧化应激有积极影响[9],已在欧洲的新生儿临床获得广泛应用。近 10 年来,我国新生儿的 PN 支持领域也在进行积极尝试,SMOF 在新生儿群体中已取得了一些进展。《鱼油脂肪乳剂临床应用中国专家共识(2022 年版)》[17]中提到,对于肠衰竭发生肝功能损害的患儿,首选鱼油脂肪乳剂;肠衰竭患儿选择含鱼油的多种油脂肪乳剂可以显著降低肝功能损害发生率。此外,与大豆油脂肪乳剂和中链和(或)长链脂肪乳剂相比,含鱼油的脂肪乳剂对血浆 TG 水平的影响较小。但目前的研究往往对含鱼油的脂肪乳这一大类乳剂整体分析,大部分研究中提到的含鱼油脂肪乳并非特指本研究中的多种油脂肪乳,证据来源中多种油脂肪乳所占比例不大,因此参考价值有限。鉴于目前对比 SMOF 与 MCT/LCT 对新生儿肝损害影响的安全性优劣证据较为匮乏,本研究主要聚焦于肝功能相关指标,同时兼具其他常见或严重的结局指标,为新生儿营养支持方案提供决策依据,为相关指南的尽快完善提供证据支持。

本研究荟萃分析了近年来发表的有关肝损害结局的 RCT,结果表明 SMOF 与 MCT/LCT 相比具有更小的肝毒性和更高的安全性。在对肝酶的影响方面,SMOF 组有着更低的 ALT 和 GGT 水平,而 AST 和 ALP 水平与 MCT/LCT 组无显著差异。在胆红素方面,SMOF 能降低患儿 DBIL,TBIL 水平则与使用 MCL/LCT 的患儿无显著差异。此外,SMOF 可以降低患儿的血浆 TG 水平且不会使 TBA 水平升高。Meta 分析结果还表明,SMOF 组患儿的 PNAC 发生率显著低于 MCT/LCT 组。结合以往研究,考虑 SMOF 对新生儿肝损伤更小的原因可能是 SMOF 含有较少的植物甾醇,并且含维生素 A、维生素 E 和 ω-3 脂肪酸比例较高。Skouroliakou 等[18]的研究表明,通过增加维生素 A 和维生素 E 的水平可以减少早产儿的氧化应激。细胞氧化应激是与肝脏疾病和肝病发展相关的重要因素之一,新生儿因抗氧化机制不成熟,对氧化应激的易感性增加,因此 SMOF 可能通过缓解新生儿体内细胞的氧化应激从而降低肝损伤。植物甾醇含量的减少也可能对肝脏起到保护作用,在 PN 期间,植物甾醇进入体循环,由于胆汁流动停止,植物甾醇不会排泄到胆汁中,因此在肝脏中被吸收和积累[19]。有研究认为植物甾醇的摄入量与 PNAC 有关:一方面植物甾醇可以减少肝脏中的胆汁酸合成,同时减少胆汁酸的肝胆运输[20];另一方面可以通过增强细胞因子白细胞介素-1β(IL-1β)的表达从而增强巨噬细胞的炎症反应[21-22]。ω-6 与 ω-3 多不饱和脂肪酸(long-chain polyunsaturated fatty acids,LCPUFAs)的比例不同也可能是造成 2 种脂肪乳剂肝毒性不同的原因。ω-6 LCPUFAs 已被证明可增加促炎细胞因子的水平并减少氧化应激损伤[23-24],ω-3 LCPUFAs 通常相互转化为抗炎介质,具有保肝特性和抗炎作用[24-25]。基于此和一些实验性的结论[5-6],美国肠外和肠内营养学会(ASPEN)推荐 ω-6∶ω-3 LCPUFAs 在免疫调节中的最佳比例为 1 ~ 4∶1[26]。MCT/LCT 脂质中 ω-6∶ω-3 的比例为 7∶1,而 SMOF 脂质中的比例为 2.5∶1,显然 SMOF 具有更佳的生理脂肪酸结构,因此 SMOF 有更好的肝功能安全性表现和更低的胆汁淤积诱发率。本研究还对其他常见或严重的安全性指标进行了分析,结果显示,SMOF 并不会增加新生儿的脓毒症发病率、NEC 发生率、BPD 发生率以及死亡率,表现出良好的安全性。发表偏倚分析和敏感性分析结果显示,本研究所得结果较为可信,存在发表偏倚的可能性较低。

本研究也存在一些局限性:首先,纳入的文献数

量较少,剪补法检测发表偏倚的效力低,导致部分结论可能较为脆弱,需要谨慎解读;其次,纳入的文献在纳排标准和对结局指标的定义上可能存在些许差异;最后,有研究显示 PNAC 的发生率与 PN 时间呈正相关[27],但由于样本量的原因,本研究并未对 PN 时间进行亚组分析。综上所述,本研究所得结论的可靠性仍需更多大样本的 RCT 研究进行验证,从而进一步确定 SMOF 相较于 MCT/LCT 在新生儿 PN 相关肝病领域的安全性优势地位。

[参 考 文 献]

[1] PARK JW, MAENG SA, KIM SG, *et al*. Parenteral nutrition-induced liver function complications: incidence, risk factors, and prognosis[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(4): 1220.

[2] SANTHARAM Y, NITKIN CR, RAJGARHIA A, *et al*. Association between congenital heart disease and parenteral nutrition-associated liver disease in neonates: a retrospective cohort study [J]. *J Parenter Enter Nutr*, 2023, 47(4): 501 – 510.

[3] PREMKUMAR MH, CARTER BA, HAWTHORNE KM, *et al*. High rates of resolution of cholestasis in parenteral nutrition-associated liver disease with fish oil-based lipid emulsion monotherapy [J]. *J Pediatr*, 2013, 162(4): 793 – 798. e1.

[4] 彭海波. 新型脂肪乳剂(SMOFlipid)应用于早产儿肠外营养的系统评价:随机对照试验的 meta 分析[D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.

[5] GOGOS CA, KALFARENTZOS FE, ZOUMBOS NC. Effect of different types of total parenteral nutrition on T-lymphocyte subpopulations and NK cells[J]. *Am J Clin Nutr*, 1990, 51(1): 119 – 122.

[6] SEDMAN PC, SOMERS SS, RAMSDEN CW, *et al*. Effects of different lipid emulsions on lymphocyte function during total parenteral nutrition[J]. *Br J Surg*, 1991, 78(11): 1396 – 1399.

[7] SALA-VILA A, BARBOSA VM, CALDER PC. Olive oil in parenteral nutrition[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10(2): 165 – 174.

[8] 蔡威, 汤庆娅, 王莹, 等. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(12): 1177 – 1182.

[9] LAPILLONNE A, MIS NF, GOULET O, *et al*. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt B): 2324 – 2336.

[10] YANG Q, KONG J, BAI RM, *et al*. Effects of mixed oil emulsion on short-term clinical outcomes in premature infants: a prospective, multicenter, randomized controlled trial[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2023, 77(8): 823 – 832.

[11] 杨欣, 陈北洋, 湛健萍. 多种油脂肪乳在极低出生体重早产儿中的应用效果[J]. 中国医学创新, 2023, 20(36): 144 – 150.

[12] 李滨燕. 多种油脂肪乳在早产儿肠外营养中应用及对营养状态影响[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2023(10): 9 – 11.

[13] 葛利, 程雁. 新型多种油脂肪乳注射液在早产儿肠外营养支持治疗中的有效性及安全性分析[J]. 母婴世界, 2021(19): 123, 125.

[14] JIANG WW, CHEN GL, 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.

[15] HSIAO CC, LIN HC, CHANG YJ, *et al*. Intravenous fish oil containing lipid emulsion attenuates inflammatory cytokines and the development of bronchopulmonary dysplasia in very premature infants: a double-blind, randomized controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(3): 1045 – 1052.

[16] SAVINI S, D'ASCENZO R, BIAGETTI C, *et al*. The effect of 5 intravenous lipid emulsions on plasma phytosterols in preterm infants receiving parenteral nutrition: a randomized clinical trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(2): 312 – 318.

[17] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 鱼油脂肪乳剂临床应用中国专家共识(2022 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(10): 1313 – 1325.

[18] SKOUROLIAKOU M, KONSTANTINOU D, KOUTRI K, *et al*. A double-blind, randomized clinical trial of the effect of omega-3 fatty acids on the oxidative stress of preterm neonates fed through parenteral nutrition[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64(9): 940 – 947.

[19] 孙慧. 含鱼油脂肪乳剂对早产儿肠外营养相关胆汁淤积发生对比的 Meta 分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.

[20] CARTER BA, TAYLOR OA, PRENDERGAST DR, *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.

[21] TRABER MG. Vitamin E regulatory mechanisms[J]. *Annu Rev Nutr*, 2007, 27: 347 – 362.

[22] FERGUSON CL, PERRY C, SUBRAMANIAN M, *et al*. Mixed oil-based lipid emulsions vs soybean oil-based lipid emulsions on incidence and severity of intestinal failure-associated liver disease in a neonatal intensive care unit[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2021, 45(2): 303 – 308.

[23] DESHPANDE GC, CAI W. Use of lipids in neonates requiring parenteral nutrition[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(Suppl 1): S45 – S54.

[24] YANG Q, LIN XZ. Research advances in the effect of long-chain polyunsaturated fatty acids on neonates[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2021, 23(7): 755 – 760.

[25] ZHANG PY, LAVOIE PM, LACAZE-MASMONTEIL T, *et al*. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids for extremely preterm infants: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(1): 120 – 134.

[26] MCCLAVE SA, TAYLOR BE, MARTINDALE RG, *et al*. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine (SCCM) and American society for parenteral and enteral nutrition (A. S. P. E. N.)[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(2): 159 – 211.

[27] 苏中翰, 崔钟鑫, 刘学君. 肝胆疾病酶谱及 TBA 在临床诊断中的价值[J]. 中外健康文摘, 2010, 7(27): 56 – 57.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 – 05 – 27