·临床研究·

中长链脂肪乳氨基酸葡萄糖三腔袋与院内配制全合一肠外营养液临床应用比较

奚秋磊[1],钦伦秀[2],陶国清[3],裘正军[4],于吉人[5],吴国豪[1]

(1 复旦大学附属中山医院,上海 200032;2 复旦大学附属华山医院,上海 200040;3 无锡市人民医院,无锡 214043;4 上海市第一人民医院,上海 201620;5 浙江大学医学院附属第一医院,杭州 310003)

[摘要] **目的**:评价中长链脂肪乳/氨基酸(16)/葡萄糖(36%)电解质注射液用于腹部中等以上手术患者营养治疗的有效性和安全性。**方法**:采用多中心、随机、双盲、对照试验设计,纳入240例需肠外营养支持的腹部中等以上手术患者。试验组122例,给予中长链脂肪乳/氨基酸(16)/葡萄糖(36%)电解质注射液,对照组118例,给予与试验药"等氮等热量"、液体量相当的院内配制"全合一"肠外营养液,疗程为5 d。观察两组受试者治疗前后血清前白蛋白、视黄醇结合蛋白、超敏C反应蛋白、IL-6等疗效指标变化,监测体重、血常规、血生化、尿常规、凝血功能、生命体征、心电图、各系统不良反应等安全性指标,统计两组营养液配制时间,通过统计学分析比较两组的临床疗效。**结果**:两组患者疗效和安全性指标差异均无统计学意义($P>0.05$),但试验组营养液配制时间明显小于对照组($P<0.0001$)。**结论**:中长链脂肪乳/氨基酸(16)/葡萄糖(36%)三腔袋与院内配制的"全合一肠外营养液"疗效相当,安全性相当,但三腔袋组营养液配制更便捷,三腔袋可比院内配制"全合一肠外营养液"单袋平均节约13 min。

[关键词] 肠外营养;中长链脂肪乳/氨基酸/葡萄糖;工业化三腔袋

[中图分类号] R969.4 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)18-1692-06

Comparison of the clinical application of Medium and Long Chain Fat Emulsion/Amino Acids/Glucose Injection with hospital-prepared all-in-one parenteral nutrient solution

XI Qiu-lei[1], QIN Lun-xiu[2], TAO Guo-qing[3], QIU Zheng-jun[4], YU Ji-ren[5], WU Guo-hao[1]

(1 *Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai* 200032, *China*; 2 *Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai* 200040, *China*; 3 *Wuxi People's Hospital, Wuxi* 214043, *China*; 4 *Shanghai First People's Hospital, Shanghai* 201620, *China*; 5 *The First Affiliated Hospital of Medical College of Zhejiang University, Hangzhou* 310003, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To evaluate the efficacy and safety of Medium and Long Chain Fat Emulsion/Amino Acids (16)/Glucose (36%) Injection in nutritional therapy for patients receiving moderate or major abdominal surgery. **Methods**: Totally 240 cases of parenteral nutrition support patients receiving moderate or major abdominal surgery were enrolled in the randomized, double blind, multi-center, controlled study. The patients were randomized to be given Medium and Long Chain Fat Emulsion/Amino Acids (16)/Glucose (36%) Injection ($n=122$) or hospital-prepared all-in-one parenteral nutrient solution ($n=118$; nitrogen content, heat and liquid quantity as equal

[基金项目] 国家科技支撑项目:即配型多室输液袋关键技术及产品研发(2012BAI22B06)

[作者简介] 奚秋磊,男,主治医师。E-mail:doctorxiql@163.com。

[通讯作者] 吴国豪,男,教授,主任医师,博士生导师,主要从事胃肠道疾病外科治疗、临床营养支持。联系电话:(021)64041990,E-mail:prowugh@163.com。

as the former) for 5 d. During the treatment process, the curative effect was observed, such as serum prealbumin (PA), retinol binding protein (RBP), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and IL-6; safety indicators such as weight, blood routine, blood biochemistry, urine routine, coagulation function, vital signs, electrocardiogram and adverse reactions of each system were monitored; the time spent for preparing the nutrient solution was calculated and the clinical efficacy was compared by statistical analysis. **Results**: There was no significant difference in efficacy and safety indicators between the two groups($P>0.05$). However, the time spent for preparing the nutrient solution in the experimental group was significantly shorter than that in the control group($P<0.0001$). **Conclusion**: There is no significant difference in the curative effect and safety between the Medium and Long Chain Fat Emulsion/Amino Acids (16)/Glucose (36%) triple-chamber bag and the hospital-prepared all-in-one parenteral nutrient solution, but the former is more convenient to be prepared, which can save 13 minutes on average compared with the latter.

[**Key words**] parenteral nutrition; medium and long chain fat emulsion/amino acids/glucose; industrialized triple-chamber bag

疾病及其诊断、处理方式都会影响患者的营养状态[1]。2004 年开始,我国开展的一项纳入超过 15 000 例住院患者的多中心营养风险筛查显示,包括胸外科、普外科、神经内科、肾脏科、消化科、呼吸科 6 个专科患者的总营养不良发生率为 11.3%,具有营养风险患者的比例为 33.9%[2]。肠外营养(parenteral nutrition,PN)可通过静脉途径对手术前后及危重患者进行营养支持,美国肠外肠内营养学会(ASPEN)在指南中指出,标准化的 PN 方案能提高患者使用药物的安全性与临床便利性,使临床营养效率最大化[3]。

目前临床多用以大豆油为原料,主要成分为长链三酰甘油的长链脂肪乳剂。随着临床应用范围的扩大,长链脂肪乳剂暴露出诸多弊端,临床上会用中链三酰甘油代替部分长链三酰甘油。中链三酰甘油分子量更小,半衰期较短,代谢迅速且完全,不易造成肝脏脂肪浸润,能用于肉毒碱转运酶不足或活性降低者。中华医学会肠外肠内营养学分会(CSPEN)指出,中长链脂肪乳剂在代谢、省氮、防止氧化应激、下调炎性反应及维护脏器功能等方面要优于长链脂肪乳剂,是更理想的能源物质[4]。欧洲肠外和肠内营养学会(ESPEN)指南也指出:大量文献表明中长链脂肪乳剂具有更好的临床优势,对肝功能不全患者是更为理想的选择[5]。

同时,欧美指南均建议以“全合一(all-in-one)”输液系统进行肠外营养支持,简化输液过程,合理搭配营养底物,同时均匀地输入体内,较符合人体生理需要,在临床应用中有更好的安全性和耐受性。而输注未经稳定性研究证实的营养素配方会增加理化不稳定性,导致潜在的用药风险,故“全合一”输注模式需关注药物配比与相互作用等。工业生产的标准化 PN 产品中,脂肪乳/氨基酸/葡萄糖复合型三腔袋为临床给药带来了诸多便利。瑞士、法国和比利时需要肠外营养治疗的成人患者中,标准配方的工业化三腔袋的使用率早在 2004 年已分别达到 86%,79% 和 86%[6]。自 2017 年底中国首个国产三腔袋上市到次年中长链脂肪乳三腔袋上市,国内三腔袋产品也迅速发展。如今,中长链脂肪乳三腔袋能按照患者特殊情况增添维生素、微量元素等所需成分,在手术期、重症、肿瘤、儿童、老年及肝功能不全等特殊患者的临床营养支持中的应用日趋广泛。

基于此,本临床研究于 2017 年 8 月至 2018 年 4 月期间,对来自 5 家医院的 240 例择期进行腹部中等以上手术患者,使用临床配制的“全合一”肠外营养液作为对照药,评价四川科伦药业股份有限公司研制的中长链脂肪乳/氨基酸(16)/葡萄糖(36%)电解质注射液用于术后营养治疗的有效性和安全性。

资料与方法

1 研究对象

对 2017 年 8 月至 2018 年 4 月于复旦大学附属中山医院、复旦大学附属华山医院、江苏省无锡市人民医院、上海市第一人民医院和浙江大学医学院附属第一医院住院患者进行筛选,同时符合下列所有条件者入选本研究:① 年龄 18 ~ 75 岁,男女不限。② 腹部中等以上择期手术。③ 体重≤73 kg,BMI≤27.9 kg·m^{-2}。④ 术后营养风险筛查(NRS2002)评

分≥3 分。⑤ 需要经中心静脉或 PICC 接受胃肠外营养至少 5 d。⑥ 同意参加该临床试验并签署书面知情同意书。

另外,如有严重药物过敏史、哮喘、荨麻疹或已知对大豆蛋白、鸡蛋蛋白、花生油或处方中任一活性成分或辅料过敏;既往有严重代谢性疾病病史;先天性氨基酸代谢异常;已知人免疫缺陷病毒(HIV)感染史或正在接受抗病毒治疗的慢性乙型或丙型肝炎;术前脂质代谢异常;谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素≥1.5 ULN;血肌酐、尿素氮≥1.5 ULN;凝血功能显著异常;严重电解质紊乱;严重心电图异常且危及治疗过程;手术失血超过 800 mL、明显生命体征不稳定状态或一般静脉输液禁忌;术前 2 周内接受过静脉营养支持或试验用药期间需接受除研究用药外的营养治疗;妊娠、哺乳期妇女,符合上述情况之一则排除本研究之外。

2 方法

本临床研究纳入符合条件的 240 例受试者,采用分层区组随机化方法,分层因素为手术方式(开腹或腹腔镜),应用中央随机化系统按 1∶1随机分配,分为试验组(中长链脂肪乳三腔袋组)122 例和对照组("全合一"肠外营养液组)118 例。两组受试者入组时在性别、年龄、身高、体重、BMI 等人口学特征差异、病情及营养状态方面均无显著性统计学差异($P>0.05$)。对于试验组和对照组之间基线不均衡的变量手术类型和视黄醇结合蛋白水平,在进行统计分析时将其纳入统计模型进行了相应的调整,两组基线人口学特征的情况及比较详见表 1。

表 1 两组患者临床基线人口学特征情况及比较

组别	男∶女	年龄/岁	身高/m	体重/kg	BMI/kg·m^{-2}	NRS2002 评分
试验组	78∶42	58.96±10.65	1.65±0.08	61.53±7.58	22.57±2.12	3.21±0.67
对照组	68∶47	57.07±11.63	1.65±0.08	59.81±7.71	22.07±2.48	3.38±0.79
P 值	0.419 7	0.195 2	0.630 1	0.086 6	0.101 9	0.065 5

240 例患者中 235 例纳入全分析集(FAS)分析(试验组 120 例,对照组 115 例),占入组受试者的 97.92%(试验组 98.36%,对照组 97.46%)

3 营养方式

参考国内外开展的多项肠外营养三腔袋临床研究,本研究选择试验药给药剂量按每日每公斤体重 20 kcal 热量计算。所有试验药物及用于配制对照药的营养素均由四川科伦药业股份有限公司负责提供,药物内外包装均使用标签注明为临床试验用药,输液时采用不透明套袋遮蔽,套袋外粘贴受试者姓名缩写和随机号以标识。

试验组给予中长链脂肪乳/氨基酸(16)/葡萄糖(36%)电解质注射液(四川科伦药业股份有限公司),术后 d 1 开始给药,术后连续用药 5 d。对照组使用由配液中心按照与试验药 1 250 mL 规格"等氮等热量"的原则配制、液体量相当的"全合一"肠外营养液,由配制者于用药前 12 h 之内配制,避光、常温保存。每袋对照药包含:中/长链脂肪乳注射液(C8~24)为 250 mL∶50 g,复方氨基酸注射液(18AA-Ⅱ)为 250 mL∶28.5 g,葡萄糖注射液为 100 mL∶50 g,浓氯化钠注射液为 10 mL∶1 g,注射用氯化钾为 1 g,硫酸镁注射液为 10 mL∶2.5 g,葡萄糖酸钙注射液为 10 mL∶1 g,甘油磷酸钠注射液为 10 mL∶2.16 g。本研究治疗方案经伦理委员会通过,所有患者均获得知情同意。

4 观察指标

本研究包括筛选期(术前 d 3 至手术日)和治疗期(术后 1~6 d),观察周期自给药 d 1 起,对两组患者观察至术后 d 6,选择术后 d 6 血清前白蛋白的水平作为主要疗效指标。给药期间还需观察视黄醇结合蛋白水平、超敏 C 反应蛋白、炎症因子等次要疗效指标以及体重、血常规、血生化、尿常规、凝血功能、生命体征、心电图、各系统不良反应等安全性指标。

5 统计学处理

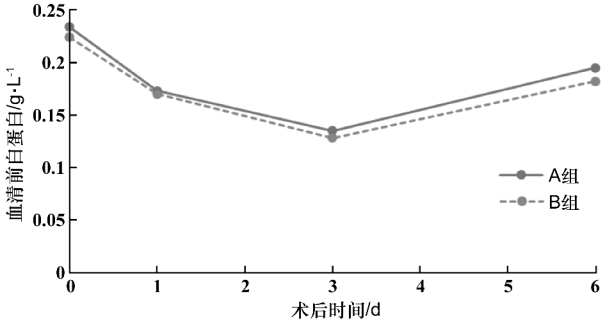
所有统计计算均用 SAS 9.4 版本统计分析软件进行,假设检验均采用双侧检验。病例分布对两组总脱落剔除率采用 Fisher 确切概率法进行比较;基线可比性分析的计量资料中,人口学特征、生命体征采用 t 检验进行比较,实验室指标采用秩和检验进行比较;等级资料列出频数及百分数,采用 CMH 卡方进行比较;计数资料列出频数及百分数,采用卡方检验进行比较。试验药和对照药的主要疗效指标采用非劣效性检验的方法进行统计学假设检验,对次要疗效指标组内前后比较采用符号秩检验,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;采用 Fisher 确切概率法进行安

全性分析。$P \leqslant 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结　果

1　有效性分析

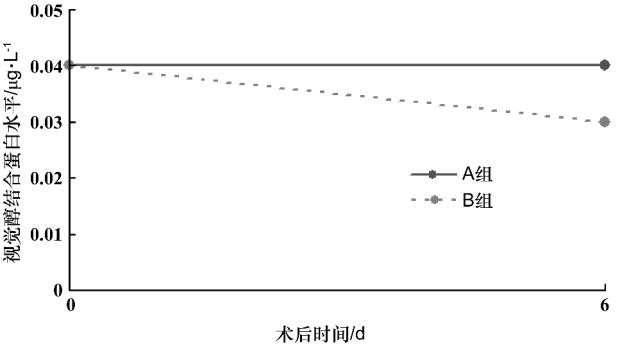
1.1　疗效指标　两组受试者的术后血清前白蛋白(prealbumin,PA)水平如预期,较基线均下降;术后前 3 d 呈下降趋势,至术后 d 6 部分恢复,两组的下降和恢复程度相当。两组术后 d 6 血清 PA 均数之比(试验组/对照组)的双侧 95% 置信区间下限均大于非劣效界值 0.8;试验药非劣效于对照药,二者疗效相当,见图 1。



A 组-试验组;B 组-对照组

图 1　手术前后两组血清前白蛋白均数变化情况

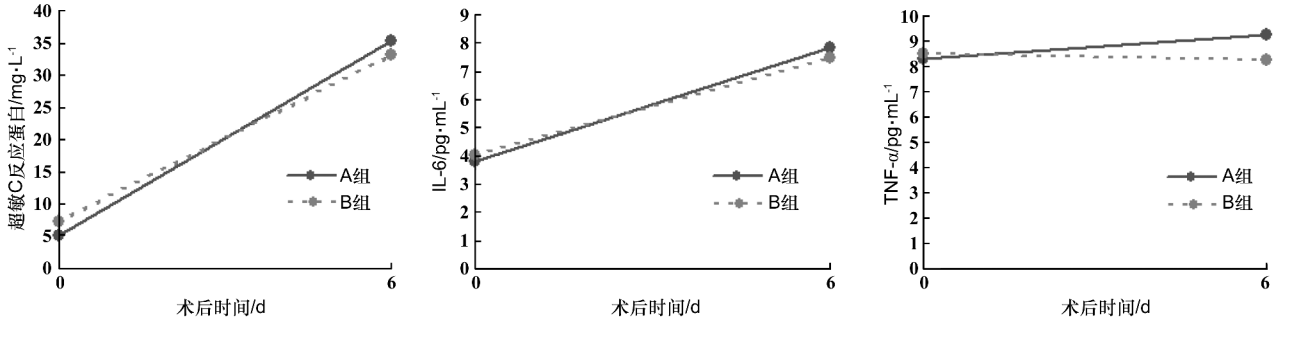
1.2　营养指标　两组受试者术后的营养指标视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)与术前相比,前后变化差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 2。



A 组-试验组;B 组-对照组

图 2　手术前后两组视黄醇结合蛋白水平均数变化情况

1.3　炎症指标　两组术后 d 6 超敏 C 反应蛋白和 IL-6 与术前相比,均如预期,较基线上升,两组上升的程度相当,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见图 3。



A 组-试验组;B 组-对照组

图 3　手术前后两组炎症指标均数变化情况

1.4　营养液配制时间　术后 1 ~ 5 d,试验组营养液配制时间均值显著小于对照组营养液配制时间均值(配制者均采用标准操作规程,且个人熟练程度无显著差异),两组营养液配制时间差异具有统计学意义($P < 0.000\ 1$),试验组营养液配制耗时更短,见图 4。

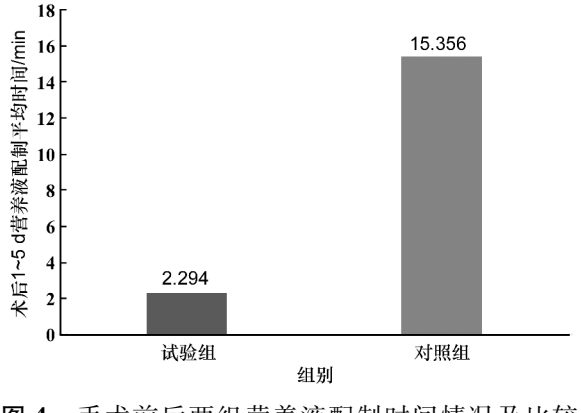


图 4　手术前后两组营养液配制时间情况及比较

2 安全性

两组受试者均于术后 d 1 开始给药,术后连续用药 5 d,理论用药量为 5 袋,实际用药量差异无统计学意义($P>0.05$)。各系统不良反应中,试验组发生例次与对照组相当或略低,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。两组各系统不良反应发生情况及比较详见表 2。

表 2 两组各系统不良反应发生情况及比较

系统	项目	试验组($n=120$)		对照组($n=115$)	
		例次	发生率/%	例次	发生率/%
血液及淋巴系统	贫血	1	0.83	0	0
内分泌系统	高血糖症	0	0	1	0.87
胃肠系统	腹部不适	0	0	1	0.87
	腹痛	0	0	1	0.87
	恶心	1	0.83	0	0
给药部位反应	输液相关反应	0	0	1	0.87
肝胆系统	肝功能异常	1	0.83	1	0.87
感染及侵染	细菌性感染	0	0	1	0.87
代谢及营养	高钾血症	2	1.67	0	0
	高钠血症	2	1.67	0	0
	低钾血症	1	0.83	1	0.87
	低钠血症	0	0	3	2.61
	低磷酸血症	5	4.17	6	5.22
	高脂血症	1	0.83	0	0
肌肉及结缔组织	关节痛	1	0.83	0	0
神经系统	失眠	0	0	1	0.87
肾脏及泌尿系统	少尿	1	0.83	1	0.87
	肾损害	1	0.83	0	0
皮肤及皮下组织	瘙痒症	0	0	1	0.87
血管与淋巴管	低血压	0	0	1	0.87
	静脉炎	1	0.83	0	0

两组比较采用精确概率法

讨 论

腹部中等以上手术涉及胃肠外科、肝胆胰脾外科、泌尿外科及妇科等,可根据手术类型分为开腹手术及腹腔镜手术,其技术难度、复杂性和风险度均在二级及以上。手术打击、麻醉、失血、失液、术后长时间禁食水、术前进食不足等因素使患者术后处于高应激状态,机体内环境失衡,并发生多种病理生理改变。及时有效的临床营养支持治疗可以稳定大循环、改善微循环和改善组织乏氧状态,提高患者免疫力和对药物的耐受力。

血浆蛋白大多由肝脏合成,白蛋白半衰期为 14 d,PA 为 2 d,因此血中后者水平能更准确地反映肝脏蛋白合成的功能,临床上常将其作为反映机体近期营养状态变化和疗效评估的指标。肝细胞粗面内质网合成的 RBP 半衰期为 3 ~ 12 h,它能准确反映肝功能情况。由于 RBP 参与视黄醇的运转,因此与机体情况关系紧密。在营养不良或急性时相反应中,血清 PA 和 RBP 水平的变化可用于判定营养状态,且后者是反映营养性疾病疗效的敏感指标。本研究证明,四川科伦药业股份有限公司研制的中长链脂肪乳/氨基酸(16)/葡萄糖(36%)电解质注射液与院内配制的全合一肠外营养液,对于上述 2 项指标方面的影响均无统计学差异。

两组受试者术后的炎症指标超敏 C 反应蛋白和 IL-6 如预期,较基线均上升;术后均先上升后下降,至术后 d 6 大部分恢复,两组上升和恢复的程度相当,前后变化差异无统计学意义。试验组受试者术后 d 1 和 d 3 的 TNF-α 与基线相当,术后 d 6 的 TNF-α 较基线上升;对照组受试者术后 d 1 的 TNF-α 较基线下降,至术后 d 3 和 d 6 与基线水平相当。因 TNF-α 是众多炎症指标的检测指标之一,而其余 2 个炎症指标超敏 C 反应蛋白和 IL-6 的两组变化差异无统计学意义,且炎症情况需要结合多种炎症指标和临床表现综合判断,因此不影响总体的有效性评价。

工业化三腔袋采用标准配方,在严格无菌环境下在 3 个独立腔室装载含微量元素的葡萄糖溶液、氨基酸和脂肪乳剂,使用时稍加挤压便可推开隔膜,得到“全合一”营养液。研究表明其便捷的操作可以减少配制操作时间、减轻医护人员工作负担、减少人力成本[7],且本研究中试验组的营养液平均配制时间比对照组节省了 13 min,有利于节省医护人员时间,使其更好、更及时地服务患者。同时,三腔袋的全环保型包装便于监视袋内液体,延长保存时间,而院内配制全合一营养液易发生处方配伍禁忌或差错、易污染和产生杂质、稳定性差等情况。有研究对临床 309 例围术期肠外营养处方进行分析,显示仍有诸多如糖脂比、热氮比不合理等问题存在[8];有回顾性研究比较美国不同肠外营养输注系统血液感染率,结果多腔袋组与配制肠外营养组相比血液感染率降低 33%,同时住院天数降低,节省治疗费用[9];还有研究表明多腔袋比配制肠外营养液能更好地维持体内电解质平衡从而减少了并发症的

发生[9]。

临床上除少数脏器功能障碍或自身疾病复杂的患者需院内专门配制临床肠外营养液以外,80%临床患者均可使用工业化多腔袋。另外,有研究显示多腔袋与医院配制肠外营养、集中外包配制肠外营养相比,具有最低平均住院时间和最短平均ICU入住时间[10];接受多腔袋患者与接收医院配制肠外营养液患者相比,总费用降低9.1%[11]。由此,规范肠外营养液配置专家共识(CSPEN)指出,工业化三腔袋比单瓶、串输、院内配制三升袋成本更低、更安全,从而推荐使用工业化三腔袋[12]。本研究中的中长链脂肪乳/氨基酸(16)/葡萄糖(36%)电解质注射液作为"全合一"营养液的新颖给药形式,其配制便利、使用简易、在密闭容器内滴注降低了气栓和污染机会,避免高浓度葡萄糖输注的并发症,防止脂肪乳剂输注过快的不良反应,且保存时间长,能极大地满足患者营养需求,有很好的临床使用前景和社会价值。

本研究通过对腹部中等以上手术患者不同营养支持方式的探讨,为临床医师选择适当的肠外营养支持给药形式提供参考,可能有助于提高临床营养支持疗效、减少不良反应发生、减轻患者经济负担。然而临床随机对照试验存在局限性,如受试者亚组人群样本量有限,试验观察期短,缺乏评估长期结果的指标,医院肠外营养液配制环境会更加多元化等。本研究结果显示,四川科伦药业股份有限公司研制的中长链脂肪乳/氨基酸(16)/葡萄糖(36%)电解质注射液与院内配制的"全合一肠外营养液"疗效相当,安全性相当,可为腹部中等以上手术患者提供肠外营养支持;且中长链脂肪乳三腔袋组营养液配制更为便捷,值得在今后的临床治疗活动中使用并推广(所有作者均声明无相关利益冲突)。

[参 考 文 献]

[1] 黄德骧, 黄德炎. 含中链甘油三酯脂肪乳剂在肠道外营养的应用[J]. 现代诊断与治疗, 1991, 2(1): 54-58.

[2] 中国医学会. 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, 2008:11-18.

[3] MEHTA NM, SKILLMAN HE, IRVING SY, *et al*. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: society of critical care medicine and American society for parenteral and enteral nutrition[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18(7): 675-715.

[4] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 成人补充性肠外营养中国专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017,20(1):9-13.

[5] ARENDS J, BARACOS V, BERTZ H, *et al*. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(5): 1187-1196.

[6] MAISONNEUVE N, RAGUSO CA, PAOLONI-GIACOBINO A, *et al*. Parenteral nutrition practices in hospital pharmacies in Switzerland, France, and Belgium[J]. *Nutrition*, 2004, 20(6): 528-535.

[7] YU J, WU G, TANG Y, *et al*. Efficacy, safety, and preparation of standardized parenteral nutrition regimens: three-chamber bags vs compounded monobags-A prospective, multicenter, randomized, single-blind clinical trial[J]. *Nutr Clin Pract*, 2017, 32(4): 545-551.

[8] POUNDS T, LOVETT A, ENG S, *et al*. Evaluation of efficacy and safety of premixed parenteral nutrition versus customized parenteral nutrition in a large teaching hospital[J]. *Adv Pharmacol Pharm*, 2013, 1(2): 68-73.

[9] TURPIN RS, CANADA T, LIU FX, *et al*. Nutrition therapy cost analysis in the US: pre-mixed multi-chamber bag vs compounded parenteral nutrition[J]. *Appl Heal Econ Heal Policy*, 2011, 9(5): 281-292.

[10] PONTES-ARRUDA A, ZALOGA G, WISCHMEYER P, *et al*. Is there a difference in bloodstream infections in critically ill patients associated with ready-to-use versus compounded parenteral nutrition? [J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(5): 728-734.

[11] MAGEE G, ZALOGA GP, TURPIN RS, *et al*. A retrospective, observational study of patient outcomes for critically ill patients receiving parenteral nutrition[J]. *Value Health*, 2014, 17(4): 328-333.

[12] 赵彬, 老东辉, 商永光, 等. 规范肠外营养液配制[J]. 中华临床营养杂志, 2018, 26(3): 136-148.

编辑:杨青/接受日期:2021-06-10