

急性胰腺炎患者脂肪乳的临床应用

陈小燕, 李兆申

陈小燕, 李兆申, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院消化内科
上海市 200433
国家自然科学基金资助项目, No. 30270504
通讯作者: 李兆申, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学长海医
院消化内科. zhsli@81890.net
电话: 021-25070556
收稿日期: 2004-04-28 接受日期: 2004-07-11

摘要

近年来, 脂肪乳剂作为广泛应用的全肠外营养的非蛋白质能量源已越来越受到重视, 在重症急性胰腺炎的治疗中也常常应用脂肪乳作为 TPN 的主要成分. 作为 TPN 的非蛋白质能量供给的营养物质脂肪乳会影响血脂的代谢, 脂肪乳的使用会造成短暂的高三酰甘油血症. 胰腺炎患者本身可能存在脂质代谢障碍, 高 TG 血症亦可能又是诱发胰腺炎的病因之一. 因此, 胰腺炎患者输注脂肪乳能否耐受值得研究. 现就脂肪乳在重症急性胰腺炎患者临床应用研究进行综述.

陈小燕, 李兆申. 急性胰腺炎患者脂肪乳的临床应用. 世界华人消化杂志 2005; 13(7):877-879
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/877.asp>

0 引言

1960 年代初, Wretlind *et al* 成功研制以大豆油为基础的脂肪乳剂(fat emulsion injection 或 intralipid), 使临床结束了历经数十年的主要以高渗葡萄糖为非蛋白质能量的静脉营养的应用, 开创了真正意义上的肠外营养的新纪元. 脂肪乳剂作为广泛应用的全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN) 的非蛋白质能量源已越来越受到重视, 在重症急性胰腺炎的治疗中也常常应用脂肪乳作为 TPN 的主要成分. 现就脂肪乳在重症急性胰腺炎患者临床应用研究进行综述.

1 脂肪乳的概况

脂肪乳的结构式为: $\text{H}_2\text{OCOR}_1\text{R}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O-P-O-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, 主要含有注射用大豆油和注射用卵磷脂, 其中大约 60% 的脂肪酸是必需脂肪酸, 其粒径大小和生物特性与天然乳糜微粒相似, 是一种水包油性乳剂(表 1).

脂肪乳的能量密度较高, 以小容量提供高热量, 1 g 脂肪氧化后可提供 37.62 kJ 的热量. 脂肪乳的主要成分为脂肪酸和甘油三酯(triacylglycerol, TG). 根据脂肪酸分子结构中碳链的长度分为短链脂肪乳(2C-4C)、中链脂肪(6C-12C)和长链脂肪酸(14C-24C). 因人体不能合成亚油酸、亚麻酸和二十四烯酸, 必须从外界摄取, 因此称为必需脂肪酸(essential fatty acid, EFA),

其他脂肪酸称为非必需脂肪酸. 人体长期缺少 EFA 的摄入, 可能产生必需脂肪酸缺乏症(essential fatty acid deficiency, EFAD), 如肠外给予脂肪乳剂, 就可预防和纠正 EFAD. 脂肪酸碳链中的碳原子间有的完全以共价键结合, 称为饱和脂肪酸, 有的含有不饱和双键, 称为不饱和脂肪酸. 从碳链的甲基端开始, 如第 1 个不饱和双键位于第 3 个碳原子上, 则称为 ω -3 脂肪酸, 同样还有 ω -6, ω -7, ω -9 脂肪酸. 脂肪乳的临床使用意义在于提供必需脂肪酸和能量, 维持细胞结构和人体脂肪组织的恒定. 与葡萄糖溶液相比, 它具有高能量密度并提供必需脂肪酸, 其氧化不依赖胰岛素, 因此有利于保证患者在创伤及感染等应激状态下糖代谢障碍的能量补充. 可供肠外营养支持使用的脂肪乳有长链脂肪乳(long-chain triglyceride, LCT) 和中 / 长链脂肪乳(MCT/LCT) 两种. 中链脂肪乳(medium-chain triglyceride, MCT) 很少依赖肉毒碱而通过线粒体进入间质氧化, 比长链甘油三酯更迅速从血中清除及氧化供能, 同时不抑制网状内皮系统. 因而, 对人体来说是更为理想合适的热量供给剂. 20% 脂肪乳剂中的脂肪颗粒酷似血液中的乳糜微粒, 可不经肝脏代谢, 而由脂肪组织、骨骼、心肌等处微血管内壁上的脂蛋白脂酶分解后, 进入组织细胞供能量代谢或储存, 所以不会造成肝脏的额外负担. 另外, 20% 脂肪乳剂系高能低容, 与血浆等渗, 不易发生渗漏, 在血管内停留时间较长, 不易发生输液腹水综合征, 有利于改善机体状态, 缩短疗程.

临床应用脂肪乳剂的意义在于提供必需脂肪酸和能量, 维持细胞结构和人体脂肪组织的恒定. 临床在 TPN 支持中脂肪乳具有供能; 提供必需脂肪酸, 防治必需脂肪酸缺乏症(EFAD); 维持机体正常的脂肪组成; 可经周围静脉输入, 避免因中心静脉插管带来的并发症; 提供脂溶性维生素; 具有蛋白质节省效应; TPN 营养液中使用适当比例的脂肪乳剂, 可防止肝脂肪变性和淤胆发生.

表 1 每 1 000 mL 脂肪乳的成分及其他参数

| | 浓度(%) | | |
|----------------------------|------------|------------|-------------|
| | 10 | 20 | 30 |
| 注射用大豆油 | 100 g | 200 g | 300 g |
| 注射用卵磷脂 | 12 g | 12 g | 12 g |
| 注射用甘油 | 22 g | 22 g | 16.7 g |
| 注射用水(加至) | 1 000 mL | 1 000 mL | 1 000 mL |
| pH 值约为 | 8 | 8 | 8 |
| 渗透压 / kg(H ₂ O) | 300 | 350 | 310 |
| 能量 MJ(kCal) | 4.6(1 100) | 8.4(2 000) | 12.6(3 000) |

2 急性胰腺炎与高脂血症的关系

自1952年Klatskin *et al*^[1]报告1例原发性高脂血症导致胰腺炎反复发作以后,高脂血症与胰腺炎在发病学的相关性引起了广泛重视.30多年前学者就发现家族性高TG血症患者中存在胰腺炎高发现象.近年来,国内外急性胰腺炎发病率有上升趋势.中国台湾的多中心临床流行病学研究认为急性胰腺炎发病率升高,且其中高TG血症占急性胰腺炎全部病因的12.3%^[2].目前多数临床研究一直认为高脂血症可促发或引发胰腺炎.临床上许多高脂蛋白血症患者有间歇性上腹痛,而血清淀粉酶未达到诊断胰腺炎的水平,猜测这可能是胰腺炎的早期表现.国外报道胰腺炎发生率在Fredrickson I型高脂血症时为30%,IV型为15%,V型为27-41%,血甘油三酯 ≥ 11.3 mmol/L,即可能诱发胰腺炎^[3-5],此类胰腺炎称之为“高脂血症性胰腺炎”或“高三酰甘油血症性胰腺炎”.高TG血症可导致或加重胰腺炎.其机制尚不完全清楚,迄今有下列3种学说: TG分解产物对腺泡细胞的直接损伤:即胰脂酶作用于胰毛细管内高浓度的TG,产生高浓度的有毒性的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA),直接对腺泡细胞产生毒性损伤,以及在胰腺毛细血管床释放的溶血卵磷脂超过了白蛋白所能结合的数量,而使胰腺细胞膜溶化,产生化学性胰腺炎.胰蛋白酶原激活加速:生理状况,胰蛋白酶原(trypsinogen)及溶酶体水解酶均由腺细胞粗面内质网合成,被输送至高尔基复合体,溶酶体水解酶再被输送至溶酶体,而胰蛋白酶原则被输送至浓缩泡(condensing vacuoles, CV)进行浓缩,最后浓缩的酶原与腔浆膜(luminal plasma membrane)融合,借助胞吐作用(exocytosis),将酶原释放至胰导管内.胰腺炎一旦发生,由于某种尚不清楚的机制,酶原向导管管腔释放受阻,酶原与溶酶体水解酶形成大空泡,酶原被水解酶激活,引起腺细胞自身消化,促使胰腺病理进一步进展^[6-7].高TG血症时,胰腺组织TG分解产物FFA增多,腺泡细胞内pH下降,在酸性环境,溶酶体水解酶组织蛋白酶B(lysosomal hydrolase cathepsin B)活性增强,胰蛋白酶原激活加速,腺泡细胞自身消化及胰腺炎的病理损害加重.胰腺微循环障碍:高浓度FFA可引起胰腺毛细血管的内皮细胞损伤,高TG血症可使血液黏稠度增高,血流变学异常,重者形成微血栓,最终导致胰组织缺血、坏死.

研究证实,作为TPN的非蛋白质能量供给的营养物质脂肪乳会影响血脂的代谢,脂肪乳的使用会造成短暂的高TG血症.有个案报告认为静滴脂肪乳剂可以引起急性胰腺炎^[8-9].国内有人^[10]将30例消化道肿瘤患者随机分成3组,术后分别输注长链(10% IL)、中长链(10% lipofundin, LF)或低磷脂长链(20% lipovens, LV)脂肪乳剂,观察其对血脂代谢的影响.结果除LV组除外,IL, LF组输注后血清TG浓度显著上升($P < 0.05$);其中IL组血清总胆固醇浓度可见增高,LF组无明显改变,LV组则显著降低($P < 0.05$).此外,不同浓度的脂肪乳对血脂的代谢具有不同的影响.Garcia *et al*^[11]对55例重度脓血症及35

例外伤成人患者进行了前瞻性随机多中心研究.按疾病分成2组,每组再分2亚组:一组给予30%脂肪乳(磷脂/高三酰甘油比值为0.04);另一组给予20%脂肪乳(磷脂/高三酰甘油比值为0.06).每组患者至少给予TPN 6 d.静脉外采用给予等热量(40%非蛋白热量)及等氮量[$(0.25 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d}))$]营养支持.结果表明,30%脂肪乳较少引起脂代谢紊乱.胰腺炎患者本身可能存在脂质代谢障碍,高三酰甘油血症亦可能又是诱发胰腺炎的病因之一.因此,胰腺炎患者输注脂肪乳能否耐受值得研究.

3 脂肪乳在重症急性胰腺炎患者临床治疗中的应用

一般而言,在应激状态下,随着神经内分泌的变化,脂肪动员加速,血浆游离脂肪酸和甘油三酯水平均增高,更新率加快;脂肪成为体内主要的供能物质.此时,无论提供哪种脂肪乳剂,当其占总能量的30-50%时均不易造成高脂血症;若与碳水化合物共同构成非蛋白质热卡则具有较佳的节氮效应.以重症急性胰腺炎为例,该病病程长,消耗大,有时需多次手术,若无积极的营养支持,患者可因严重营养不良而并发多脏器功能障碍,影响预后.将以脂肪乳为主的TPN支持作为SAP综合治疗措施之一已成为临床医师的共识.TPN中主要含有脂肪乳剂,一般占非蛋白质热卡的40-60%,可减少外源性葡萄糖的用量,使SAP患者的高血糖现象更易于控制.但在部分急性重症胰腺炎患者,高脂血症常成为其发病的诱因.还有部分患者则因胰腺炎本身的病理变化,由于大网膜和腹膜的脂肪组织坏死后脂质被吸收入血流,肝脏释放出更多的甘油三酯,主要来自胰腺的脂蛋白脂酶的活性减低使脂肪分解发生障碍,而出现高脂血症.对这些患者,脂肪乳剂是否适用尚存争议.对此国内外有许多研究关注于此.有学者提出脂肪乳剂影响胰酶分泌功能.静滴脂肪乳剂时,胰液、胰酶分泌量显著增加.但也有报道在犬慢性胰痿模型中,利用不同剂量的促胰液素作为刺激,观察静脉输注脂肪乳剂后胰液量及其成分变化.结果显示脂肪乳剂输注期间胰液量及胰脂肪酶、蛋白酶及总蛋白和碳酸氢盐量均没有变化.胃术后单纯胰痿患者,每日应用脂肪乳后胰液量以及胰液中蛋白,碳酸氢盐浓度没有增加.在健康人的研究中发现,静脉输注脂肪乳剂并不影响胰腺的外分泌功能.同时,近年来在临床的急性胰腺炎诊治过程中,早年认为禁忌的脂肪乳,目前被临床研究证实不会加重胰腺炎^[12-13].但此现象的具体机制尚未有人研究.出现以上相互矛盾的研究结果,提示高三酰甘油血症与对胰腺炎的发病有多种影响.分别对其产生促进和预防作用,或者在机体不同状况下有不同作用.按胰腺炎患者血三酰甘油(TG)是否正常,分述如下:Silberman *et al*^[14]报道11例TPN支持的急性胰腺炎患者,每日静脉输注脂肪乳150-50 g,未见诱发高TG血症,无1例炎症恶化.Sitzmann *et al*^[15]对73例急性重症胰腺炎患者进行了为期2 a的前瞻性研究.患者按热量提供来源不同被分成3组.60%患者输注占非蛋白热卡22-55%的脂肪(使用葡萄糖及2 wk一次的脂

脂肪乳); 27% 患者使用脂肪乳; 另 13% 患者由于高脂血症或血小板减少不能使用脂肪乳. 治疗前多于 80% 的患者营养指标(白蛋白、转铁蛋白、总淋巴细胞计数)不正常, 50% 患者有 3 个或更多指标异常(Ranson 标准). TPN 后, 81% 患者营养指标改善, 无一例出现高脂血症或胰腺炎病情恶化. 接受脂肪乳与未接受脂肪乳对胰岛素需要增加, 大于主要使用葡萄糖组($P < 0.01$). 未达到正氮平衡患者的死亡率是正氮平衡患者的 10 倍(2.5–21.4%, $P < 0.01$). 因此认为脂肪乳 TPN 是一种安全、有效逆转急性胰腺炎营养不良的疗法, 患者耐受性良好. 国内周亚魁 *et al*^[16] 给予 17 例重症胰腺炎患者双能源供能, 患者每日输注脂肪乳 65.0–80.0 g (占非蛋白热卡 40–50%) 均能耐受, 无一例出现反跳. 此项研究中, 6 例基础血三酰甘油(triglycerides, TG)增高, 伴高 TG 血症胰腺炎的发生率为 18.2%. TG 值 > 4.06 mmol/L, 且空腹血清呈乳状者 5 例, 脂肪乳廓清试验均阳性, 对输注脂肪乳不耐受; 另 1 例基础血 TG 值为 3.14 mmol/L, 空腹血清不呈乳状, 脂肪乳廓清试验弱阳性, 如控制脂肪乳输注量与速度仍可耐受. 作者根据研究, 对伴高 TG 血症的胰腺炎患者应用脂肪乳, 提出了四项应用原则: (1) 基础血 TG 值在 1.7–3.4 mmol/L 者, 可用脂肪乳; (2) 基础血 TG 值在 3.4–4.5 mmol/L 且空腹血清呈乳状者, 禁用脂肪乳. 但空腹血清不呈乳状者, 仍可用; (3) 基础血 TG 值 > 4.5 mmol/L 者, 不用脂肪乳; (4) 应用脂肪乳过程中, 需定期复查脂肪乳廓清试验, 阳性者及时停用. 但是对高脂血症性胰腺炎: 不应输注脂肪乳剂, 否则会使血 TG 水平进一步升高, 加重胰腺病理进展.

一般认为, 这些患者的高脂血症多因体内脂代谢异常或紊乱所致, 外源性脂肪乳的代谢是否也受影响尚不明确, 故对已存在高脂血症的急性胰腺炎患者, 多不主张将脂肪乳剂作为主要的供能物质. 但若同时伴有高血糖者, 因葡萄糖应用受限制, 脂肪乳剂应酌情应用, 且应选择氧化代谢较快的 MCT/LCT 脂肪乳剂. 为安全起见, 宜积极监测血脂代谢及脂肪廓清程度, 以利及时修正营养支持方案. 另有少数急性重症胰腺炎患者, 可出现凝血功能的紊乱. 国内曾经有学者对此类患者在应用脂肪乳剂前后观察其出、凝血的多项指标, 发现仅伴有轻度出、凝血时间功能异常的患者, 短期、适量应用单纯 LCT 或 MCT/LCT 物理混合的脂肪乳剂, 并不加重凝血纤溶系统的异常, 是安全有效的^[17].

最近, 对 n-6 和 n-3 PUFAs 及其代谢产物, 即各类前列腺素、血栓烷、白三烯等生物递质的深入研究, 开拓了应用不同成分和比例脂肪酸的脂肪乳剂进行免疫和代

谢调理的研究和应用. 脂肪乳剂因其结构和代谢的多样性和复杂性, 呈现出诱人的开发和研究前景, 但对其在重症急性胰腺炎患者的临床应用应持科学和慎重的态度. 根据患者的具体情况进行选择. 目前鼻空肠管的应用为脂肪乳在重症急性胰腺炎患者的营养支持治疗提供更广阔的前景.

4 参考文献

- 1 Klatskin G, Gordon M. Relationship between relapsing pancreatitis and essential hyperlipemia. *Am J Med* 1952;12:3-23
- 2 Chang MC, Su CH, Sun MS, Huang SC, Chiu CT, Chen MC, Lee KT, Lin CC, Lin JT. Etiology of acute pancreatitis-a multi-center study in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1655-1657
- 3 Castro MR, Nguyen TT, O'Brien T. Clomiphene-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1125-1128
- 4 Pardo JM. Massive hypertriglyceridemia complicating estrogen therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1649-1650
- 5 Hozumi Y, Kawano M, Miyata M. Severe hypertriglyceridemia caused by tamoxifen-treatment after breast cancer surgery. *Endocr J* 1997;44:745-749
- 6 Steer ML. How and where does acute pancreatitis begin. *Arch Surg* 1992;127:1350-1353
- 7 Sabiston DC. Textbook of Surgery, fifteenth edition. 北京: 科学出版社, 1999:1156-1159
- 8 Kasi VS, Estrada CA, Wiese W. Association of pancreatitis with administration of contrast medium and intravenous lipid emulsion in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 2003;96:66-69
- 9 Lashner BA, Kirsner JB, Hanauer SB. Acute pancreatitis associated with high-concentration lipid emulsion during total parenteral nutrition therapy for Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986;90:1039-1041
- 10 郁昕慧, 曹伟新, 倪剑文, 金月定, 施咏梅. 脂肪乳对血脂代谢的影响. 肠外与肠内营养 1997;4:132-135
- 11 Garcia-de-Lorenzo A, Lopez-Martinez J, Planas M, Chacon P, Montejo JC, Bonet A, Ortiz-Leyba C, Sanchez-Segura JM, Ordóñez J, Acosta J, Grau T, Jimenez FJ. Safety and metabolic tolerance of a concentrated long-chain triglyceride lipid emulsion in critically ill septic and trauma patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:208-215
- 12 Leibowitz AB, O'Sullivan P, Iberti TJ. Intravenous fat emulsions and the pancreas: a review. *Mt Sinai J Med* 1992;59:38-42
- 13 张成武, 邹寿椿, 施敦. 脂肪乳剂对急性坏死性胰腺炎治疗的影响. 肝胆胰外科杂志 1997;9:69-70
- 14 Silberman H, Dixon NP, Eisenberg D. The safety and efficacy of a lipid-based system of parenteral nutrition in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1982;7:494-497
- 15 Sitzmann JV, Steinborn PA, Zinner MJ, Cameron JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1989;168:311-317
- 16 周亚魁, 史海安, 何跃明, 贺银成, 黄昌洲, 杨先勇, 曹军, 王正元. 重症胰腺炎患者对静脉输注脂肪乳剂耐受性的临床研究. 中华消化杂志 1999;19:35-37
- 17 曹伟新, 刘牧林, 尹浩然, 汤耀卿, 陈尔真, 邵慧珍. 脂肪乳剂对重症胰腺炎患者凝血纤溶系统的影响. 外科理论与实践 1999;4:152-155

编辑 潘伯荣 审读 张海宁