

·指南与共识·

成人肠外营养脂肪乳注射液临床应用指南 (2023 版)

中华医学会肠外肠内营养学分会 中国医师协会外科医师分会临床营养专家工作组

通信作者:韦军民,北京医院普通外科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730,Email:weijunmin@263.net;杨桦,重庆市人民医院普通外科,重庆 400037,Email:hwbyang@126.com;王新颖,东部战区总医院普通外科,南京 210002,Email:wangxinying@nju.edu.cn

【摘要】 脂肪乳是肠外营养中不可或缺的组成部分,临床应用中需了解其理化特性、药理特点、适应证及与其他营养素的相互作用等。合理应用脂肪乳可提供适当的能量供给并发挥药理作用,达到改善患者临床结局的目的。为规范肠外营养脂肪乳注射液的应用,中华医学会肠外肠内营养学分会与中国医师协会外科医师分会临床营养专家工作组组织国内相关领域专家,参照最新临床指南编撰国际标准规范,通过检索国内外文献,汇总临床证据,应用德尔菲法并结合我国专家经验,形成《成人肠外营养脂肪乳注射液临床应用指南(2023 版)》,旨在推动肠外营养脂肪乳注射液的合理应用。

【关键词】 脂肪乳剂;静脉注射液; 肠外营养; 营养支持; 治疗; 指南

基金项目:中央高水平医院临床科研业务费-指南专项(BJ-2022-075);北京医院科技新星项目(BJ-2020-082);中国食品科学技术学会食品科技基金(2021-M01)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2022CN597)

Guideline for the clinical application of intravenous lipid emulsions with parenteral nutrition in adult patients (2023 edition)

Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN), Clinical Nutrition Committee of Surgical Branch of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Wei Junmin, Department of General Surgery, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: weijunmin@263.net; Yang Hua, Department of General Surgery, Chongqing General Hospital, Chongqing 400037, China, Email: hwbyang@126.com; Wang Xinying, Department of General Surgery, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China, Email: wangxinying@nju.edu.cn

【Abstract】 Lipid emulsions are indispensable components of parenteral nutrition. In clinical practice, it is necessary to understand their physicochemical properties, pharmacological characteristics, applicable symptoms, and interactions with other nutrients. Reasonable application of lipid emulsions can provide appropriate energy supply and exert pharmacological effects to improve clinical outcomes of patients. In order to standardize the application of lipid emulsions in parenteral nutrition, Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition and Clinical Nutrition Committee of Surgical Branch of Chinese Medical Doctor Association organize experts in relevant fields to form this guideline by searching domestic and foreign literature, collecting clinical evidence, and applying the Delphi, in order to promote the rational application of lipid emulsions in parenteral nutrition.

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230913-00094

收稿日期 2023-09-13

引用本文:中华医学会肠外肠内营养学分会,中国医师协会外科医师分会临床营养专家工作组.成人肠外营养脂肪乳注射液临床应用指南(2023 版)[J].中华消化外科杂志,2023,22(11):1255-1271. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230913-00094.



【Key words】 Fat emulsions, intravenous; Parenteral nutrition; Nutrition support; Therapy; Guideline

Fund programs: National High Level Hospital Clinical Research Funding (BJ-2022-075); Beijing Hospital Nova Project (BJ-2020-082); Food Science and Technology Foundation of Chinese Institute of Food Science and Technology (2021-M01)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2022CN597)

1962 年瑞典学者 Arvid Wretling 与外科医师 Oscar Schubert 共同发表了脂肪乳注射液 Intralipid 临床应用报告, 开启全成分肠外营养新时代, Wretling 教授被誉为“肠外营养之父”^[1]。肠外营养脂肪乳注射液是肠外营养中不可或缺的组成部分, 在临床营养支持中已经广泛应用, 但临床实践中仍存在对脂肪乳注射液理化性质、药理代谢、效用、不良反应等认识不足的现象, 导致不规范应用。合理应用脂肪乳注射液不但能提供适当能量, 而且有一定药理作用。为规范肠外营养脂肪乳注射液的应用, 中华医学会肠外肠内营养学会与中国医师协会外科医师分会临床营养专家工作组组织国内相关领域专家, 参照最新临床指南编撰国际标准规范, 通过检索国内外文献汇总临床证据, 应用德尔菲法并结合我国专家经验, 形成《成人肠外营养脂肪乳注射液临床应用指南(2023 版)》(以下简称本指南), 旨在推动肠外营养脂肪乳注射液的合理应用。

本指南遵循《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》推荐的投票制定程序, 在国际实践指南注册与透明化平台注册(注册号: PREPARE-2022CN597)。本指南中临床营养相关医学名词来源于 2019 年全国科学技术名词审定委员会公布的《肠外肠内营养学名词》^[2-3]。

一、指南制定方法

(一) 文献检索

本指南由执笔专家组应用“患者类型、干预措施或诊断试验、对照/替代措施、结局、研究设计(PICOS)”原则为导向, 分章节设定关键词及检索策略(附件 1)。在第三方检索机构北京万方数据股份有限公司协助下完成文献检索。主要检索 2000 年 1 月 1 日至 2022 年 9 月 30 日英文与中文文献, 所应用的一级数据库包括 PubMed、EMBASE、中国知网、万方医学, 二级数据库包括 Cochrane Library。检索文献类型包括指南、Meta 分析、系统评价、随机对照试验、观察性研究和共识意见。部分早期文献由执笔专家组检索补充。

(二) 文献评价及制定过程

本指南依据推荐与评价分级系统(grading of recommendations, assessment, development, evaluation, GRADE)标准, 由执笔专家共同进行文献筛选、证据质量和推荐强度评价(附件 2)。GRADE 标准将证据质量分为“高”“中”“低”和“极低”4 个等级, 推荐程度分为“强”(强烈推荐)和“弱”(一般性推荐)2 个等级^[4]。本指南提供的推荐意见不仅基于证据质量, 还采用德尔菲法进行专家调研和投票, 投票设“强烈同意”“同意”“不同意”和“不明确意见, 有建议”4 个选项, 每 1 项推荐意见获得≥75.0% 的专家同意(包括强烈同意和同意)方达成共识, 可以公布。

本指南设置执笔专家组、初稿审定专家组、终稿投票专家组及工作秘书组。2023 年 3 月 6 日至 7 月 14 日, 指南执笔专家组完成初稿。7 月 14 日, 指南初稿审定专家组 17 名专家通过线下审稿会形式对初稿进行审阅。执笔专家组对专家提出修改建议进行总结修订, 并由部分初稿审定专家再审定。2023 年 8 月 18 日至 25 日, 以中华医学会肠外肠内营养学会与中国医师协会外科医师分会临床营养专家工作组委员为主体, 由 50 名专家组成终稿投票专家组, 通过线上投票形式对推荐意见进行投票, 共计回收有效答卷 47 份, 回收率为 94.0%, 有效率为 100.0%。本次投票推荐意见均>75.0% 的同意率, 未再进行二次投票。执笔专家组对投票专家提出的修改建议进行再讨论并做必要修订, 并由部分审定专家进行再审定, 形成终稿投稿。本指南包含 15 条推荐意见。

二、指南通则

(一) 脂肪乳注射液的分类

脂类广泛存在人体内, 是细胞膜的组成成分。在营养方面, 脂类能提供热量和必需脂肪酸, 并能协助脂溶性维生素吸收^[5]。脂类在小肠经胆汁中胆汁酸盐的作用, 乳化并分散成细小微团后才能被消化酶消化。在十二指肠和空肠上段以脂肪酸形式通过肠黏膜, 经淋巴及门静脉途径进入肝脏, 在

肝细胞线粒体内代谢。

脂肪酸根据碳链长度可分为短链(<6 C)、中链(6~12 C)和长链(>12 C)脂肪酸。根据饱和程度,即是否含有碳碳双键,分为饱和与不饱和脂肪酸。不饱和脂肪酸如果只有 1 个双键,称为单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA),如油酸;有 ≥ 2 个双键,称为多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA),如亚油酸、亚麻酸等。根据从不饱和脂肪酸碳链的甲基端碳位算起的第一个不饱和和键位置,分为 ω -3、 ω -6 和 ω -9 脂肪酸。鱼油中主要为 ω -3 脂肪酸,大豆油中主要为 ω -6 脂肪酸,橄榄油中主要为 ω -9 脂肪酸。根据体内是否可以合成,脂肪酸分为必需脂肪酸(essential fatty acid, EFA)和非必需脂肪酸。EFA 因机体不能合成或合成太少,必须依靠外源性补充,主要是亚油酸和亚麻酸^[6]。以上结构特点决定了脂肪酸在代谢、炎症反应、免疫应答、氧化应激、凝血机制、器官保护及创面愈合等多方面的功能^[7]。

脂肪乳注射液是油、磷脂乳化剂、等渗剂和注射用水制成的稳定的水包油型制剂。油以 TG 形式存在。临床应用的脂肪乳注射液分类参考脂肪酸分类。根据脂肪酸碳链长短,分为长链脂肪乳和中/长链脂肪乳,后者根据碳链和三酰甘油键的结合情况,分为物理混合的中/长链脂肪乳和结构中/长链脂肪乳。根据油的来源,包括大豆油脂肪乳、橄榄油脂肪乳、鱼油脂肪乳等。同时,随着临床需求的发展,还出现了多种油成分混合制剂,方便临床选择应用(表 1)。

(二)脂肪乳注射液的应用指征

规范化的临床营养诊断与治疗过程包括营养筛查、评定、干预及监测。营养风险筛查确定有营养风险的患者即有营养干预指征,包括营养师主导的营养咨询和膳食指导,以及临床医师(专科医师和营养医师)主导的医学营养疗法,包括口服营养补充、肠内营养和肠外营养。当无法通过消化道途径满足患者的营养需求时,即应考虑启动肠外营养,包括补充性肠外营养和全肠外营养^[8-9]。在确定肠外营养配方时,葡萄糖和脂肪乳均为供能物质,糖脂比通常为 6:4~7:3。在重症、创伤、外科大手术等情况下,患者常合并应激性高血糖及胰岛素抵抗,外周组织葡萄糖利用障碍,可适当降低糖脂比(5:5)^[10]。此外,相对于葡萄糖,脂肪乳能量密度大,1 g 脂肪乳可提供 9 kcal 热量,而足量的热量供给可达到良好的节氮作用,保证氨基酸成为蛋白质

合成底物而避免分解供能。有研究结果显示:不予脂肪乳的不完全型肠外营养会导致重症患者 EFA 缺乏,甚至与外科患者的围手术期病死率相关^[11-12]。因此,脂肪乳是肠外营养中必要的组成部分。

应用脂肪乳注射液的禁忌证及注意事项主要包括两部分,一部分是肠外营养相关禁忌证及注意事项,如血流动力学不稳定、严重疾病急性期(急性器官功能衰竭、急性血栓栓塞性疾病等);另一部分是脂肪乳应用本身的禁忌证及注意事项,需要在临床实践中结合患者情况给予处方。主要包括:(1)对制剂成分过敏。(2)脂代谢障碍及高 TG 血症。(3)凝血功能障碍:脂肪乳对于凝血功能的影响尚存争议,但严重凝血功能障碍,特别是高凝状态患者需慎用。(4)肾功能不全:肾功能不全患者的脂肪代谢功能下降,主要原因是脂蛋白脂肪酶和肝脏 TG 脂肪酶活性下降致使脂肪乳分解减缓,但由于肾功能不全时葡萄糖代谢异常,因此适当给予脂肪含量保证供能亦很重要,但应注意输注速度^[13]。仅在肾功能不全需要严格控制液体量时,应慎用或禁用脂肪乳及肠外营养。(5)肝功能不全:相关内容详见后文疾病分论。

推荐意见 1:脂肪乳注射液可提供能量及 EFA,调节糖脂供能比例,并发挥节氮作用,是肠外营养中必要的成分。(证据级别:高;推荐强度:强;专家投票:强烈同意为 89.4%,同意为 10.6%,不同意为 0,不明确意见为 0)

三、不同脂肪乳的临床药理特点及选择

(一)长链及中/长链脂肪乳

大豆油脂肪乳的主要成分为长链甘油三酯(long-chain triglyceride, LCT),其在补充能量的同时,可满足机体 EFA 需求。EFA 缺乏常发生在长期低或无脂肪乳输入或脂肪摄入患者,通常持续时间>13 周即可出现,需每日补充含有亚油酸的脂肪乳,即每日能量需求的 2%~4% 应由亚油酸供给。大豆油脂肪乳中 ω -6: ω -3 脂肪酸的比例约为 7:1, ω -6 脂肪酸在体内主要代谢为二十烷酸(花生四烯酸),再进一步代谢为前列腺素、血栓素和白三烯等,这些促炎介质有增加氧化应激和全身炎症反应的风险^[14-15]。

中/长链脂肪乳包括由 LCT 和中链甘油三酯(medium-chain triglyceride, MCT)物理混合而成的制剂(以下缩写为“MCT/LCT”)和 LCT、MCT 化学合成的结构脂肪乳(structured triglyceride, STG)。与 LCT 比较,MCT 具有抗过氧化、促炎作用小的特点,对肝功能影响较小,并可调节免疫^[16-17]。由于 MCT

表 1 主要肠外营养脂肪乳注射液脂肪酸成分组成及特点

Table 1 Fatty acid composition and characteristics of main intravenous lipid emulsions with parenteral nutrition

项目	长链脂肪乳	中/长链脂肪乳	结构脂肪乳	ω -3 鱼油脂肪乳	橄榄油脂肪乳	ω -3 鱼油中/长链脂肪乳	多种油脂肪乳
脂肪来源	100% 大豆油	50% 纯化大豆油 50% 中链甘油三酸酯	64% 大豆油 36% 椰子油	100% 精制鱼油	80% 纯化橄榄油 20% 大豆油	40% 大豆油 50% 中链甘油三酸酯 10% ω -3-脂肪酸甘油三酯	30% 精制大豆油 30% 中链甘油三酸酯 25% 精制橄榄油 15% 纯化鱼油
成分组成 (%)							
SFA	15	59	46	4.5~19.5	15	49	37
MA	0	0	0	1~6	0.2	0	0
PA	11	7.4	7	2.5~10	12.2	0	0
SA	4	2	3	0.5~2	2.1	0	0
EA	0	0	0	0.5~3	0	0	0
BA	0	0	0	≤ 1.5	0	0	0
MUFA	24	11	14	9~22	65	14	33
POA	0	0	0	3~9	1.4	0	0
OA	24	11	0	6~13	62.3	0	0
PUFA	61	34	40	30.5~80.5	20	37	30
ω -3 PUFA	8	4.5	5	28.5~69.5	2	10	7
ALA	8	4.5	5	≤ 2	2.3	4	2
EPA	0	0	0	12.5~28	0	3.5	3
DHA	0	0	0	14~31	0.5	2.5	2
SDA	0	0	0	0.5~4	0	0	0
DPA	0	0	0	1.5~4.5	0	0	0
ω -6 PUFA	53	29	35	2~11	18	27	23
LA	53	0	0	1~7	18.7	0	0
AA	0	0	0	1~4	0.5	0	0
渗透压 (mosm/kg·H ₂ O)	300~350	272 mosm/L	350	308~376	340	380	364~446
pH 值	8.0	6.5~8.8	8.0	7.5~8.7	6.0~9.0	6.5~8.5	6.0~9.0
主要辅料	注射用卵磷脂、甘油和注射用水, 适量氢氧化钠	精制蛋黄卵磷脂、甘油、油酸钠和注射用水、氢氧化钠	精制卵磷脂、无水甘油和注射用水、氢氧化钠	精制卵磷脂、甘油、油酸钠和注射用水、氢氧化钠	蛋黄卵磷脂、甘油、注射用水、氢氧化钠	蛋黄卵磷脂、油酸钠、甘油、消旋 α -生育酚、注射用水、氢氧化钠	消旋 α -生育酚、蛋黄卵磷脂、甘油、油酸钠和注射用水、氢氧化钠
推荐剂量	最大推荐剂量 2.5 g 脂肪/(kg·d)。成人治疗的第 1 天输注量 ≤ 500 mL, 如无不良反应, 可在第 2 天增加剂量	1~2 g 脂肪/(kg·d)	1~1.5 g 甘油三酯/(kg·d)	0.1~0.2 g 鱼油/(kg·h)	1~1.5 g 脂肪/(kg·d)	1~2 g 脂肪/(kg·d)	1~2 g 脂肪/(kg·d)
输注速率	前 15~30 min, 成人输注初始速度应为 0.1 g 脂肪/min, 如无不良反应, 输注速度可增加到 0.2 g 脂肪/min	最大输注速度 0.125 g 脂肪/(kg·h)。输注初始建议用较慢速度, 即 0.05 g 脂肪/(kg·h)	最大滴注速度 0.15 g 甘油三酯/(kg·h)	最大滴注速度 ≤ 0.05 g 鱼油/(kg·h)	在前 15~30 min 内, 最大输注速度 ≤ 0.1 g/min	最大输注速度 0.15 g 脂肪/(kg·h), 在前 15 min 内, 输注速度 \leq 最大输注速度的 50%	0.125 g 脂肪/(kg·h), 最大输注速度 ≤ 0.15 g 脂肪/(kg·h)

注: SFA: 饱和脂肪酸; MUFA: 单不饱和脂肪酸; PUFA: 多不饱和脂肪酸; ALA: α -亚麻酸; EPA: 二十碳五烯酸; DHA: 二十二碳六烯酸; MA: 豆蔻酸; PA: 棕榈酸; SA: 硬脂酸; EA: 二十烷酸; BA: 二十二烷酸; POA: 棕榈烯酸; OA: 油酸; LA: 亚油酸; SDA: 十八碳四烯酸; DPA: 二十二碳五烯酸(鲱油酸); AA: 花生四烯酸

的脂肪酸碳链不含不饱和双键,其代谢不依赖肉碱系统转运至线粒体,血清廓清和氧化速率均高于 LCT,可快速供能^[18]。此外,MCT 代谢过程中产生的酮体可促进免疫细胞和肠黏膜上皮细胞增殖^[19]。但 MCT 存在如下缺点:(1)EFA 含量少,单独使用无法提供足够 EFA。(2)代谢过程产生酮体,有引起酸中毒的风险。(3)可通过血脑屏障,有诱发中枢神经系统毒性的风险。因此,MCT 并不适合作为唯一脂肪来源^[20]。

STG 是将等摩尔数的 LCT 和 MCT 混合后水解和酯化反应形成的混合物,其中约 75% 为混合链甘油三酯,即甘油上的三个碳键,与长链脂肪酸和中链脂肪酸随机结合,形成稳定的结构甘油三酯。相对于 MCT/LCT,STG 代谢多为单一化合物代谢,不会由于 MCT 快速分解引起的体内 LCT 积累。3 项纳入肠外营养患者的 Meta 分析结果显示:与 LCT 或 MCT/LCT 比较,STG 可显著升高前白蛋白水平和 Alb 水平,改善氮平衡,升高游离脂肪酸浓度,降低 TG、AST 和 ALT 水平^[21-23]。此外,有 Meta 分析结果显示:与 MCT/LCT 比较,STG 具有提高细胞免疫和体液免疫功能的作用,表现在免疫球蛋白系列(IgG、IgA、IgM)和淋巴细胞表面抗原(CD3⁺和 CD4⁺)水平显著升高,CD8⁺水平显著下降^[24]。

(二)鱼油脂肪乳

鱼油脂肪乳所含的 ω -3 PUFA 是抗炎因子的前体,其进入细胞内可直接作用于细胞核,通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 抑制核因子 κ B,抑制促炎因子的转录,从而抑制细胞核表达过多的促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-6 等。此外, ω -3 PUFA 在细胞膜上竞争性抑制花生四烯酸衍生出的促炎介质,减少促炎介质的产生,发挥竞争性抗炎作用,同时可产生抗炎介质消退素,发挥直接消退炎症作用。鱼油脂肪乳比长链脂肪乳及橄榄油脂肪乳具有更强的抗氧化应激效能,具有免疫调节和抗氧化作用^[5,18]。鱼油脂肪乳注射液富含 α -生育酚,有助于减少炎症状态下氧化应激。其含有较高浓度的维生素 K,从而降低凝血功能障碍发生风险^[25-29]。鱼油脂肪乳注射液不含植物甾醇,减少 TNF- α 的产生,从而减轻氧化应激,减少对肝功能的损害,减轻对胆汁排泄的影响,可保护肠衰竭相关疾病患者肝功能^[18]。鱼油脂肪乳在体内主要代谢为二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid,DHA)和二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid,EPA),在抑制 PLT 聚集、调节血脂代谢、调节炎症反应和提高组织胰岛素敏感

性方面都有正向作用^[7,30-33]。EPA 和 DHA 进一步代谢可生成特异性促炎症消退介质,包括消退素、保护素和噬毒素^[5,30,34],在细胞和炎症因子两个层面发挥抗炎、抗凝和调节免疫系统的作用。其可阻止或减少 WBC 浸润,刺激巨噬细胞对凋亡细胞的摄取,促进细胞碎片的清除。也可抑制炎症介质的合成,包括细胞因子、黏附分子、环氧合酶-2 和诱导型一氧化氮合酶^[35-38]。然而,鱼油脂肪乳中的 ω -6 与 ω -3 脂肪酸比值为 1:7.6,远低于理想的人体可利用的 ω -6 与 ω -3 脂肪酸比值(2:1~4:1)。因此,鱼油脂肪乳中缺少 ω -6 系列 EFA,不能作为成人肠外营养中唯一的脂肪来源,需与其他脂肪乳联合使用。

(三)橄榄油脂肪乳

橄榄油脂肪乳注射液是大豆油(20%)与橄榄油(80%)的混合制剂,其中含有油酸、 α -生育酚、角鲨烯、植物甾醇、三萜和酚类化合物,其脂肪酸的构成为 73% ω -9 MUFA、11% PUFA 和 16% 饱和脂肪酸,长期应用不会引起 EFA 缺乏^[39]。橄榄油脂肪乳所含的 ω -9 MUFA 只有 1 个双键,与大豆油比较,不易发生脂质过氧化。其中植物甾醇的含量较低, α -生育酚含量较高,能够预防或减少脂质过氧化带来的肝功能损害^[40-41]。与大豆油脂肪乳比较,橄榄油脂肪乳具有较少的促炎作用,对炎症指标,如红细胞沉降率、C-反应蛋白、TNF- α 、IL-6 及 IL-8 等几乎没有影响,并能抵抗自由基的氧化应激损伤^[40]。与大豆油脂肪乳或 LCT/MCT 比较,橄榄油脂肪乳对体外 CD25 淋巴细胞抗原及人白细胞位点 DR 抗原的表达无显著影响,同时对 IL-2 的抑制作用很小,不抑制 IL-1 β 的生成,对中性粒细胞功能的影响较小,可选择性调节免疫应答,维护机体免疫功能,并对凝血功能影响较小^[42-46]。

(四)多种油脂肪乳

多种油脂肪乳注射液是将 ≥ 3 种脂肪乳按特定比例混合的制剂,是一种新型的均衡型脂肪乳制剂,见表 1。目前市售的多种油脂肪乳注射液有多种配方,其中 SMOF 是较早开发且广泛应用的品种,其含有 30% 大豆油、30% 椰子油、25% 橄榄油、15% 鱼油,以及维生素 E 等抗氧化剂,具有良好平衡的脂肪酸模式,其 ω -6 脂肪酸与 ω -3 脂肪酸的比例到 2.5:1,能维持足够的抗氧化状态,避免脂质过氧化,具有免疫调节及抗炎作用^[47]。有 RCT 及 Meta 分析结果显示:长期使用多种油脂肪乳,其安全性及耐受性好,对于血 TG 及 C-反应蛋白的影响也较小^[48-50]。

推荐意见 2: 实施肠外营养时, 应选择大豆油长链脂肪酸为基础的脂肪乳剂, 以保证 EFA 供给, 可联合使用鱼油脂肪乳、中链脂肪乳和(或)橄榄油脂肪乳, 调节脂肪酸构成, 发挥不同药理作用, 协助改善患者的临床结局。(证据级别: 中级; 推荐强度: 强; 专家投票: 强烈同意为 48.9%, 同意为 46.8%, 不同意为 4.3%, 不明确意见为 0)

四、脂肪乳注射液的输注及监测

(一) 配制要求

由于脂肪乳的理化特点, 其稳定性受溶液电解质浓度、pH 值、脂肪酸种类及脂质过氧化甚至载体等因素影响。在配制及使用过程中保持其稳定性尤为重要, 特别是配制“自配型”或称“院内配制”的“全合一”肠外营养液时, 临床药师需负责静脉营养液处方审核、调配、标识、配制、质控、贮藏、分发及监护的全程化管理^[51-53]。包含脂肪乳的肠外营养液配制过程需满足如下要求。

1. 配制环境要求: 肠外营养液应在万级洁净度的操作环境和百级洁净度的超净工作台进行, 推荐在静脉药物配制中心集中配制, 配制区域温度应控制在 20~25℃, 湿度在 50%~70%。配制过程应严格按照无菌操作技术进行, 并严格落实核对制度, 注意药物相容性和理化性质, 以保证肠外营养液的稳定性。从脂肪酸种类和抗氧化性来看, PUFA 较 MUFA 易变质, 因此, 需要综合考虑选择含有生育酚等抗氧化剂的脂肪乳注射液或在肠外营养液中添加抗氧化成分, 同时强调减少配制环境中空气暴露、避光等条件。

2. 配制顺序要求: 脂肪乳的稳定性取决于乳液液滴的 ζ 电位和 pH 值。前者主要受液体中电解质影响, 阳离子浓度价位越高, 脂肪乳稳定性越差, 会出现破乳现象。因此, 一价阳离子(如 Na^+ 、 K^+)浓度通常应 $<150 \text{ mmol/L}$, 二价阳离子(如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+})浓度应 $<8 \text{ mmol/L}$, 计算时还应考虑袋内原有组分的含量。pH 值影响脂肪乳水油界面的电位差, pH 值越低, 乳剂越不稳定。葡萄糖溶液 pH 值为 3.2~5.5, 影响脂肪乳的稳定性, 且高浓度葡萄糖的高渗透特点也会促进脂肪颗粒凝聚, 因此, 肠外营养液的葡萄糖浓度应 $<23\%$ 。由于氨基酸分子包含酸性羧基($-\text{COOH}$)和碱性氨基($-\text{NH}_2$), 其 pH 值为 5.0~10.0, “两性分子”特点使其成为肠外营养液中的缓冲体系, 较高浓度的氨基酸溶液对于配液和保存过程中脂肪乳注射液的稳定性起保护作用, 同时氨基酸分子可吸附到油水界面上, 提高脂肪乳的稳定

性。因此, 加药顺序建议先混合氨基酸和葡萄糖溶液, 最后加入脂肪乳。多种微量元素和甘油磷酸钠制剂分别加入葡萄糖或氨基酸溶液中, 不可直接加入脂肪乳注射液中。水溶性维生素和脂溶性维生素可加入脂肪乳注射液。添加药物需经药师审核, 确保所添加药品的稳定性和相容性, 如加入药物影响脂肪乳的稳定性, 应将加入的药物单独输注^[54-56]。

推荐意见 3: 肠外营养液应在有标准配制要求的环境中进行规范化配制。需控制阳离子浓度、保证合适的 pH 值。为保证肠外营养液的安全性, 建议药师审核肠外营养处方, 并监督配置过程。(证据级别: 中; 推荐强度: 强; 专家投票: 强烈同意为 59.6%, 同意为 34.0%, 不同意为 0, 不明确意见为 0)

(二) 输注要求

1. 输注基本要求: 脂肪乳注射液的输注基本要求包括严格控制输注速度、输注剂量及渗透压, 均与脂肪乳输注并发症相关。速度和剂量推荐详见表 1。对于输液速度和总输注时间的控制, 建议应用单独的输液泵调节。工业化“多腔袋”, 建议总输注时间 $<24 \text{ h}$ 。“自配袋”肠外营养液, 由于输液或配液过程中操作较多, 液体污染风险大, 为避免感染并发症, 建议总输注时间为 12~18 h^[57-58]。

渗透压指每升溶液中所含渗透活性粒子(分子或离子)的量(mmol), 人体血液的正常范围为渗透压是 285~310 mmol/L 。外周输注高渗透压液体时, 易发生血栓性静脉炎。因此, 渗透压 $\leq 900 \text{ mmol/L}$ 的肠外营养液可通过外周静脉输注, $>900 \text{ mmol/L}$ 者应通过中心静脉输注^[59]。脂肪乳注射液的渗透压详见表 1。

脂肪乳注射液的给药途径包括 3 种: (1) 混入“全合一”肠外营养液输注。(2) 与氨基酸制剂、葡萄糖溶液通过 Y 型管道混合后输注, 即“串联输注”。(3) 通过外周静脉单瓶输注^[55]。2017 年, 美国肠外肠内营养学会(American Society for Parental and Enteral Nutrition, ASPEN)关于脂肪乳注射液在成人患者中使用的调查显示, 43% 的医院将脂肪乳注射液与其他肠外营养制剂分开输注, 38% 的医院应用“全合一”的方式, 其他医院(19%)两种方式都会使用^[60]。脂肪乳注射液单瓶输注或串联输注时, 由于各营养素非同步输入, 不利于营养素的有效利用。单瓶输注脂肪乳注射液, 即使使用合理剂量的脂肪乳注射液, 也可因单位时间内进入体内的脂肪酸量较多而增加代谢负荷, 甚至发生代谢性并发症。因此, “全合一”的输注方式更加符合生理, 利

于营养素的代谢,减少相关并发症的发生^[61-63]。

推荐意见 4:输注脂肪乳注射液时,应合理控制输液速度、输注总量。输注含有脂肪乳的肠外营养液时,应同时关注输注液体的渗透压变化。(证据级别:中;推荐强度:弱;专家投票:强烈同意为 68.1%,同意为 25.5%,不同意为 2.1%,不明确意见为 4.3%)

推荐意见 5:含脂肪乳的工业化“全合一”肠外营养液,输注时间<24 h;“自配型”肠外营养液,输注时间应控制在 12~18 h;不建议单瓶输注脂肪乳。(证据级别:中;推荐强度:弱;专家投票:强烈同意为 46.8%,同意为 48.9%,不同意为 0,不明确意见为 4.3%)

2. 输注装置的选择:2020 年《中国药典》规定,基于适宜方法,脂肪乳的平均粒径 $\leq 0.5\ \mu\text{m}$ (500 nm),要求每 10 mL 含粒径 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数应<10 粒,含粒径 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数应<2 粒^[64]。2008 年《美国药典》规定,脂肪乳的平均粒径 $\leq 0.5\ \mu\text{m}$ (500 nm),粒径 $> 5\ \mu\text{m}$ 的微粒比例应<0.05%^[65]。成人毛细血管为 6~8 μm ,当未被滤除的微粒>微血管径时,就会形成微循环障碍。静脉输入过多粒径 $> 8\ \mu\text{m}$ 的微粒易堵塞血管,增加血栓性静脉炎、呼吸窘迫等严重并发症的发生风险。微孔滤膜属于精密过滤器,主要作用是从气相或液相物质中截留胶体、细菌和固体物质,以达到净化目的,能够过滤微米级或纳米级微粒和细菌^[66]。目前临床使用的输液用过滤器滤膜主要有聚丙烯无纺布膜、聚酯核孔膜、混合纤维素膜及尼龙膜等。各种膜结构及材质不同,可能会对滤除率及滤速有一定影响^[67]。ASPEN 肠外营养安全共识推荐输注含脂肪乳的全肠外营养液时,应使用孔径 1.2 μm 终端的精密过滤输液器,同时将输液器尽可能接近中心导管^[68]。但来自终端用户监测及文献的数据提示使用 1.2 μm 终端的精密过滤输液器时常引起堵管从而导致患者肠外营养应用中断,考虑可能与过低输注速率以及过长输注时间有关^[69]。因此,推荐确保应用合适孔径的输液器且确保遵守操作指南,例如确保打开所有夹子、高度警惕堵管并及时更换新的输液器等^[68]。2 项 RCT 研究结果显示:与普通输液器输注比较,肠外营养时应用精密过滤输液器可使静脉炎发生率降低 16.4%~24.7%,发生风险降低 60%~95%,疼痛发生率降低 25.5%,发生风险降低 42.5%,同时使静脉置管更换率降低 30%,减少输液中断^[70-71]。

邻苯二甲酸二酯(diethylhexyl phthalate, DEHP)是聚氯乙烯材料制作的容器及给药输注系统中主要的增塑剂,已知 DEHP 可特异性的渗透至含脂肪乳的混合液中,引起多种毒性作用,如肝毒性、免疫毒性、生殖毒性等。因此,临床中推荐使用含乙烯-醋酸乙烯共聚物的容器及输注系统,避免 DEHP 的毒性作用^[72]。

推荐意见 6:输注脂肪乳注射液及含有脂肪乳的肠外营养液时,推荐规范使用不含 DEHP 的带有精密滤膜的输液器,减少静脉炎、导管相关感染等并发症发生,同时避免输液材料的毒性作用。(证据级别:中;推荐强度:强;专家投票:强烈同意为 55.3%,同意为 36.2%,不同意为 2.1%,不明确意见为 6.4%)

(三) 并发症处理

脂肪乳输注相关并发症包括肠外营养输注的常见问题,如输注路径相关的机械性、感染并发症,营养素相关代谢性并发症以及脏器功能受损。其中与脂肪乳直接相关并发症主要为以下 2 种情况。

1. 脂肪乳相关高 TG 血症:输注脂肪乳会导致血液内 TG 及游离脂肪酸浓度上升,导致高 TG 血症,发生率为 6%~38%,因此,接受肠外营养的患者均需监测血 TG。关于脂肪乳减量及停用标准尚无高质量研究证据,目前多数指南和共识推荐,在脂肪乳输注过程中血 TG 应<5 mmol/L,一旦超过此标准,则脂肪乳需减量,当>11.4 mmol/L 时,应停用脂肪乳^[73-75]。但在停用脂肪乳时,不建议应用葡萄糖弥补脂肪乳所提供的能量,避免高糖引起并发症。脂肪乳类型的选择或许有利于血 TG 水平的控制。1 项回顾性研究纳入 38 例输注长链脂肪乳出现中度高 TG 血症(2.5~4.6 mmol/L)的患者,将脂肪乳更换为橄榄油脂肪乳联合多种油脂脂肪乳后,血 TG 水平显著下降,同时保证脂肪供给量^[76]。监测 TG 时需注意采血部位,建议在输注侧的对侧肢体抽血,避免采血部位对化验值的影响。通常,脂肪乳在体内的廓清时间是 5~6 h,对于以生化指标检测为目的的采血,应在停止输注 6 h 后进行^[53,77]。

严重的高 TG 血症会引起脂肪超载综合征。其原因为脂肪乳输注速度或剂量超过机体的廓清能力,输注到体内的脂肪颗粒无法被完全水解,而被网状内皮系统、肝细胞或其他组织摄取导致肝功能损害。临床表现包括发热、呼吸窘迫、腹痛、恶心、呕吐、自发性出血,体格检查可有心动过速、黄疸、肝脾肿大,同时实验室检查提示血 TG 升高、肝功能

异常,此外也有出现贫血、WBC 减少、PLT 减少及凝血功能障碍可能^[78-79]。但目前检索文献基本为病例报道,且多为儿科领域研究,成人病例极少。从脂肪乳成分看,病例报道多为大豆油来源的长链脂肪乳,其原因可能与 ω -6 脂肪酸的促炎作用和免疫功能受损有关,这可能是快速输注脂肪乳引起的不良反应的原因之一^[6]。儿科相关研究结果显示:快速输注鱼油脂肪乳并未引发脂肪超载综合征^[80]。但也有个案报道了多种油脂肪乳引起该病症^[81-82]。脂肪超载综合征的处理原则是在停用脂肪乳基础上的对症治疗。在预防方面,需严格控制输注速度, TG 输注速率控制 $\leq 0.12 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, 同时控制输注总量,并根据监测的血 TG 水平调整^[83]。

推荐意见 7:在脂肪乳输注过程中,应常规监测血 TG。血 TG 应 $< 5 \text{ mmol/L}$ 。若 $> 5 \text{ mmol/L}$, 脂肪乳应减量;若 $> 11.4 \text{ mmol/L}$, 则应停用。应注意输注速度及剂量,避免发生脂肪超载综合征。(证据级别:中;推荐强度:强;专家投票:强烈同意为 34.0%, 同意为 57.4%, 不同意为 2.1%, 不明确意见为 6.4%)

2. 肠外营养相关性肝损害:肠外营养相关性肝损害 (parenteral nutrition-associated liver disease, PNALD) 是肠外营养常见的并发症,特别是长期肠外营养,例如因肠功能衰竭接受家庭肠外营养患者。其病理学表现从轻微肝功能异常到肝脂肪变性到最终纤维化或肝硬化。PNALD 是多因素综合作用的结果,包括:(1)原发疾病影响,特别是全身感染。(2)长期缺乏肠内喂养造成肠黏膜屏障功能受损,导致肠道菌群移位、胆汁淤积。(3)营养供给相关因素,如过高能量供给、葡萄糖和脂肪供能比失衡、葡萄糖和脂肪能量供给与氮比例失衡以及营养制剂中某些成分的毒性作用等。其中脂肪乳的选择和输注是重要原因之一。

大豆油脂肪乳中 ω -6 PUFA 和植物甾醇,容易促进炎症因子的产生、中性粒细胞趋化和巨噬细胞活化,造成肝细胞损害。结构脂肪乳、鱼油脂肪乳及橄榄油脂肪乳由于少含或不含植物甾醇以及较轻的脂质过氧化,对肝功能的影响相对较小。多项 RCT 研究结果显示:结构脂肪乳和鱼油脂肪乳在家庭肠外营养中有保护肝功能、减少 PNALD 发生的作用,尤其是含有鱼油脂肪乳的制剂^[84-85]。2 项 RCT 研究结果显示了橄榄油脂肪乳在保护肝功能及降低感染等方面的效果^[40,86]。对于多种油脂肪乳,有 2 篇 Meta 分析显示 SMOF 可有效降低患者血

清肝功能转氨酶水平,降低肠外营养导致的肝功能损害,预防和减少 PNALD 的发生^[50,87]。1 项 RCT 研究连续应用 4 周肠外营养,与大豆油脂肪乳或 LCT/MCT 比较,SMOF 组不仅肝功能指标显著优于对照组,其不良事件发生率也显著降低^[49]。也有研究推荐将 SMOF 作为家庭肠外营养首选的脂肪乳,特别是对有肝脏基础疾病的患者^[88]。

对于长期应用大豆油脂肪乳已经出现 PNALD 的患者,及时更换脂肪乳类型,可促进肝功能恢复。Xu 等^[89]的 1 项研究纳入 15 例肠外营养给予大豆油脂肪乳后发生 PNALD 的成人患者,结果显示:增加鱼油脂肪乳可有效降低 PNALD 患者的血清胆红素,改善患者肝功能。也有病例报告应用 SMOF 替代大豆油脂肪乳,也可促进肝功能恢复^[90-92]。

推荐意见 8:为预防 PNALD,在实施肠外营养,特别是长期应用时,不推荐单独应用大豆油脂肪乳注射液。推荐添加一定比例的中链脂肪乳、鱼油脂肪乳和(或)橄榄油脂肪乳。(证据级别:高;推荐强度:强;专家投票:强烈同意为 55.3%, 同意为 42.6%, 不同意为 0, 不明确意见为 2.1%)

推荐意见 9:对于已经出现 PNALD 的患者,应停用或减量使用脂肪乳。(证据级别:中;推荐强度:弱;专家投票:强烈同意为 42.6%, 同意为 51.1%, 不同意为 4.3%, 不明确意见为 2.1%)

五、疾病分论

(一)危重症患者

危重症患者主要指生命体征不稳定、 > 2 个器官系统功能减退或衰竭、病情发展可能会危及生命的患者。在严重创伤、感染等应激状态下,机体处于高分解状态,主要表现为静息能量消耗增加、胰岛素抵抗、蛋白质分解增加。重症情况下,脂肪成为重要能源物质,其分解代谢产物是糖异生的前体物质,从而减少蛋白质分解消耗。应激初期,危重症患者血流动力学不稳定,机体存在严重代谢紊乱,此时营养支持会加重代谢负担,引发相关并发症。因此,应根据患者不同临床状况,采取合适的营养支持方案和介入时机。在危重症患者无法进食或无法进行肠内营养的情况下,应及时给予肠外营养,推荐在 3~7 d 内进行^[93]。由于不同脂肪乳代谢及免疫特性不同,选择合适的肠外营养脂肪乳注射液十分重要。

大豆油脂肪乳中 ω -6 PUFA 含量高,具有促炎作用,增加危重症患者感染和脓毒症发生风险^[93-94]。STG 易于代谢,能够减轻肝脏负担、增强机体免疫

功能。Wu 等的 Meta 分析结果显示:与 MCT/LCT 比较,使用 STG 患者血清前白蛋白、Alb 水平提高,促进正氮平衡;血清 TG 含量降低,廓清速度更快;ALT、AST、GGT 水平下降,肝脏更容易耐受;多项研究结果表明 STG 更有益于改善危重症、外科患者的临床结局,如减少住院时长及费用^[23,95]。Lindgren 等^[96]纳入 30 例 ICU 患者的 RCT 研究结果显示:与大豆油脂肪乳比较,STG 有利于维持 ICU 患者氮平衡。

鱼油脂肪乳富含 ω -3 PUFA,具有抗炎、提高机体免疫的作用。有多项 Meta 分析结果显示:与大豆油脂肪乳、MCT/LCT 和橄榄油脂肪乳比较,鱼油脂肪乳可降低危重症患者感染风险、总住院时间,并降低住院期间病死率^[94,97-98]。需要注意的是,对重症患者鱼油脂肪乳的生物学效应具有剂量依赖性,目前推荐 0.1~0.2 g/(kg·d)。

橄榄油脂肪乳含 ω -9 MUFA,在降低植物甾醇含量的同时含有 α -生育酚,降低脂质过氧化及免疫抑制的发生风险。多项 RCT 研究应用橄榄油脂肪乳与 MCT/LCT 脂肪乳和大豆油脂肪乳进行对照,橄榄油脂肪乳在提高危重症患者的免疫功能和降低炎症反应及减轻氧化应激损伤方面的优势^[99-100]。但也有研究结果显示:几种脂肪乳组间感染率、炎症及过氧化标志物、免疫功能等并无明显区别^[101-102]。

多种油脂肪乳综合了各种脂肪乳的特点,在调节炎症反应、增强免疫应答、减轻应激反应等方面都有积极作用。Antébi 等^[103]纳入 20 例 ICU 患者的 RCT 研究结果显示:SMOF 可以降低血清肝功能转氨酶水平,保护肝功能,减少脂质过氧化,增加 ICU 患者应激状态下的生存率。Donoghue 等^[104]纳入 75 例 ICU 患者的研究结果显示:与大豆油脂肪乳比较,肠外营养给予 SMOF 可增加血清 EPA 和 DHA 水平,降低血清 ω -6/ ω -3 PUFA 比值,但组间 ICU 住院时间比较,差异无统计学意义。

此外,对于重症患者需特别注意的是,常用的麻醉剂丙泊酚是以脂肪乳作为溶剂,包括大豆油脂肪乳和中/长链脂肪乳,其供能量为 0.9~1.1 kcal/mL,易被忽略,可能成为重症患者脂肪乳相关并发症的原因,因此,需将其纳入脂肪乳的总剂量^[105-106]。

推荐意见 10:危重症患者实施肠外营养时,不推荐长时间单独使用大豆油脂肪乳,推荐联合使用多个类型脂肪乳,包括多种油脂肪乳,或在大豆油脂肪乳基础上添加一定比例的鱼油脂肪乳、中链脂肪乳和(或)橄榄油脂肪乳。(证据级别:高;推荐强

度:强;专家投票:强烈同意为 53.2%,同意为 44.7%,不同意为 0%,不明确意见为 2.1%)

推荐意见 11:非肠外营养脂肪乳注射液,如丙泊酚,其辅料脂肪乳应纳入脂肪乳总量,以减少脂肪乳相关不良事件发生。(证据级别:中;推荐强度:弱;专家投票:强烈同意为 34.0%,同意为 59.6%,不同意为 6.4%,不明确意见为 0)

(二)围手术期患者

手术,特别是大型手术,是一种强烈的创伤刺激,会引起机体一系列应激性代谢改变,其主要病理生理学表现与危重症患者类似。在高度应激状态下,糖代谢受损,脂肪成为重要能量来源,以糖脂等比例供能的“双能源”供能模式成为术后肠外营养的最佳选择^[107]。Wu 等^[12]的 1 项纳入 156 例患者的 RCT 研究结果显示:外科大手术后给予包含脂肪乳的全肠外营养相对于不含有脂肪乳的肠外营养能显著降低患者病死率。目前,围手术期给予肠外营养的时机尚无统一标准,临床上应根据患者不同营养状态及病理生理特点,制定个体化营养支持方案^[108-109]。2022 年,Gao 等^[110]的 1 项纳入 230 例腹部大手术患者 RCT 研究结果显示:对于伴有营养风险的腹部大手术患者,与术后第 8 天给予肠外营养比较,术后早期(术后第 3 天)给予补充性肠外营养能有效降低院内感染发生率^[110]。

随着脂肪乳代谢研究的进展,单一的大豆油脂肪乳多被作为研究中的对照选择,结果验证其药理方面的局限性,因此,已不被推荐为手术后患者肠外营养脂肪乳的唯一来源^[108]。STG 由于其特殊的代谢特点,临床应用优势多体现在肝脏手术后。Zhao 和 Wang^[24]的 Meta 分析结果显示:肝脏手术后给予 STG 能显著保护患者肝功能,提高患者术后免疫功能。有前瞻性研究结果亦显示:肝切除术后应用含 STG 的肠外营养能够促进肝功能恢复、改善机体营养状态、减轻炎症反应、提高免疫功能^[111]。在非肝切除的腹部大手术相关研究中,术后给予 STG 亦体现出纠正免疫抑制、改善脂肪代谢的作用^[112]。

鱼油脂肪乳具有调控术后机体炎症反应、改善免疫功能的作用^[113]。有多篇 RCT 研究及 Meta 分析显示了其在腹部外科中的价值,包括肝切除、肝移植、胰十二指肠切除以及胃肠手术,其从机体内环境角度体现在稳定炎症反应,保护肝功能以及改善营养状态,从而进一步改善结局指标,如减少并发症发生,缩短住院时间^[84,94,114-116]。

在橄榄油脂肪乳应用方面,国内学者 Jia 等^[117]

的 1 项纳入 458 例手术患者的多中心 RCT 研究结果显示:与大豆油脂肪乳比较,术后给予橄榄油脂肪乳可减少患者术后感染发生率,提高机体合成/分解代谢水平,改善患者营养状态。此外,国内外多项消化道手术及非消化道手术的 RCT 研究结果也分别显示出橄榄油脂肪乳相对于大豆油脂肪乳和 MCT/LCT 的优势^[118-121]。

多种油脂肪乳在外科手术后也得到广泛应用。Tian 等^[50]纳入 6 项 RCT 共 306 例患者的 Meta 分析结果显示:给予 SMOF 的外科患者血清肝功能转氨酶水平明显低于大豆油及橄榄油脂肪乳组,且 SMOF 组血清低密度脂蛋白及 C-反应蛋白水平明显低于大豆油脂肪乳组。Mertes 等^[48]的 RCT 研究纳入 199 例胸腹部手术患者,结果显示:SMOF 组较大豆油脂肪乳组住院时间明显缩短。Grimm 等^[47]纳入 33 例腹部大手术患者的 RCT 研究结果显示:与大豆油脂肪乳比较,使用 SMOF 5 d 后血清 α -生育酚显著增加, ω -3/ ω -6 脂肪酸比值显著增加,白三烯 B5/白三烯 B4 比值增加,患者免疫功能提高,住院时间明显缩短^[47]。

推荐意见 12:外科大手术患者实施肠外营养时,可使用大豆油脂肪乳,但不推荐长期单独使用。推荐使用多个类型脂肪乳,包括多种油脂肪乳,或在大豆油脂肪乳基础上添加一定比例的鱼油脂肪乳、中链脂肪乳和(或)橄榄油脂肪乳。(证据级别:高;推荐强度:强;专家投票:强烈同意为 38.3%,同意为 53.2%,不同意为 4.3%,不明确意见为 0.3%)

(三)肝功能不全患者

肝脏是脂质代谢中心。肝功能不全患者胰岛素抵抗、葡萄糖利用障碍,脂肪氧化供能比例增加,但代谢速度下降,易导致脂肪酸堆积;肝脏胆汁分泌功能下降,导致肠道 EFA 吸收减少;Alb、载脂蛋白、甘油三酯酶以及肉毒碱合成下降,使得长链脂肪酸代谢能力下降。继而脂质吸收及代谢障碍,肝脏脂肪廓清能力下降,导致肝脏脂肪变性。合理的营养支持可有效改善肝功能不全患者代谢状态,从而改善临床结局^[122-123]。

对于急性肝功能衰竭患者,肠外营养目前尚无足够临床证据,通常参考危重症患者进行。慢性肝病、肝硬化、肝功能失代偿患者的营养治疗可参考一般成人营养支持。如用间接测热法测量静息能量消耗(resting energy expenditure, REE)值,则按照 1.3 倍 REE 供能,根据患者肝功能及 BMI 水平,应用理想体质量计算(ideal body weight, IBW),范围为

25~40 kcal/(kg·d)。脂肪乳供能可占肠外营养热量的 40%~50%^[124]。肝功能不全患者的脂肪代谢速度受限,过快输注会引起脂肪超载,加重肝损伤。因此,500 mL 10% 脂肪乳注射液的输注时间不应 < 6 h,推荐在 ≥ 12 h 内均匀输入,以使其充分利用。对于肝功能失代偿期患者,输注速度宜 < 0.11 g/(kg·h)^[125-126],使用剂量应酌减。

不同脂肪乳潜在的代谢及免疫特性对肝功能会造成不同影响。在肝功能正常的慢性肝病及肝硬化患者进行的 1 项药物观察试验结果显示:静脉输注 MCT/LCT 1 h 后,游离脂肪酸均可降至正常水平,表明这些患者脂肪酸代谢并未受明显影响^[127]。MCT 的代谢过程对于肝功能依赖小,代谢快,较适用于肝功能不全患者。与 MCT/LCT 比较,STG 的 LCT 和 MCT 释放均匀,具有药理学优势。此外,对于具有肠外营养指征的终末期肝病患者,在密切监测肝功能情况下,亦可应用中长链脂肪乳,但给予剂量应酌情减少,需 < 1 g/(kg·d)^[128-129]。

梗阻性黄疸由于胆道梗阻,胆汁无法进入肠道,导致 EFA 吸收障碍,机体脂肪储备也相应减少。脂肪乳输注可增加血浆游离脂肪酸浓度,其中中链脂肪酸与白蛋白的亲性和性低于长链脂肪酸,且其水溶性更高,较少依赖白蛋白结合代谢,不易置换出与白蛋白结合的胆红素,对胆红素代谢无明显影响。因此从药理学上讲,梗阻性黄疸患者宜选用中长链脂肪乳。但目前对于黄疸与肠外营养的研究以儿科患者为主,且黄疸原因多非梗阻性,在成人领域国内外相关的高质量证据不多。国内的 2 项小样本 RCT 研究结果显示:MCT/LCT 具有明显改善梗阻性黄疸患者术后肝功能和免疫功能的作用,具有更好的脂肪廓清能力,且达到了与 LCT 同样的节氮效果^[130-131]。在脂肪乳联合应用方面,Gong 等^[132]纳入 108 例梗阻性黄疸患者的回顾性研究结果显示:与单独使用 STG 比较,术后使用 STG 联合鱼油脂肪乳可明显增加术前、术后血清 TBil 清除速度,增加术后血清前白蛋白水平。梗阻性黄疸的基本治疗是有效的胆道引流,以上几项研究也是引流术后患者数据。而在梗阻性黄疸未得到充分引流或无法引流、胆红素较高的情况下,尚无相关研究探讨脂肪乳的应用指征,目前仅可结合其他肝功能不全相关指标进行选择。

推荐意见 13:慢性肝病患者实施肠外营养时,脂肪乳每日需求量与肝功能正常患者无明显差异,但要注意输注速度,保证代谢完全;慢性肝功能衰

竭、终末期肝病患者可选择含中链脂肪酸的脂肪乳注射液,使用剂量酌情减少。(证据级别:中;推荐强度:弱;专家投票:强烈同意为 29.8%,同意为 59.6%,不同意为 0,不明确意见为 10.6%)

推荐意见 14: 梗阻性黄疸患者实施肠外营养时,应适当降低脂肪乳的供给量。推荐使用含中链脂肪酸的脂肪乳注射液,也可添加鱼油脂肪乳。(证据级别:中;推荐强度:弱;专家投票:强烈同意为 19.1%,同意为 76.6%,不同意为 0,不明确意见为 4.3%)

六、脂肪乳注射液的药物经济学评价

药物经济学是应用经济学原理和方法研究和评估药物治疗的成本与效果及其关系的边缘学科。药物经济学评价不仅提供给医患双方以“省钱”且“有效”的信息,更重要的是促进政策制定者根据临床获益及医疗成本制定相应政策。其包括基于模型的分析及基于真实世界数据的分析,效应指标既包括诸如成本效果分析中的增量成本效果比这样的经济学指标,也包括住院时间、ICU 时间、总住院费用等指标。2017 年 1 项基于中国人群真实世界数据的前瞻性队列研究,利用成本效果分析方法,通过增量成本效果比的比较,指出营养支持在降低感染并发症发生率方面的药物经济学获益^[133]。

在脂肪乳注射液的药物经济学研究领域,目前有多篇研究报告发表。Wu 等^[95]2017 年的 1 篇纳入 27 项研究的 Meta 分析比较 STG 和 MCT/LCT,利用最小成本分析法得出 STG 在成本上的获益。鱼油脂肪乳注射液是目前药物经济学研究最为广泛的,2020 年及 2021 年欧美 6 个国家基于模型的 ICU 患者及成人住院患者的成本效果分析结果显示:含有鱼油脂肪乳的肠外营养相对于常规肠外营养,在总住院费用、感染相关支出及住院时间方面都有显著获益^[134-135]。Wu 等^[136]的 1 项在我国 ICU 患者中基于模型的研究也显示:含有鱼油脂肪乳的肠外营养在降低总医疗费用、缩短住院时间及改善结局方面的优势。在多种油脂脂肪乳注射液应用方面,2017 年 Feng 等^[137]的 1 项在我国 ICU 患者中的基于模型的研究结果显示:应用多种油脂脂肪乳可通过减少感染并发症降低总费用,其中包括总住院费用和 ICU 费用,平均每例患者节约 7 594 元人民币,具有成本获益。

推荐意见 15: 实施肠外营养时,使用多种油脂脂肪乳,或添加鱼油脂肪乳及中/长链脂肪乳的肠外营养液,可以得到药物经济学获益。(证据级别:中;

推荐强度:弱;专家投票:强烈同意为 25.5%,同意为 66.6%,不同意为 4.3%,不明确意见为 4.3%)

《成人肠外营养脂肪乳注射液临床应用指南(2023 版)》制定
专家委员会名单

初稿审定专家组:

组长:

韦军民(北京医院普通外科)

杨桦(重庆市人民医院普通外科)

李 宁(上海第十人民医院普通外科)

王新颖(东部战区总医院普通外科)

专家组(按姓氏汉语拼音排序):

陈莲珍(中国医学科学院肿瘤医院药学部)

康维明(北京协和医院基本外科)

郎 韧(首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科)

李孟彬(空军军医大学第一附属医院胃肠外科)

李幼生(上海交通大学医学院附属第九人民医院普通外科)

孟庆华(首都医科大学附属北京佑安医院重症肝病科)

彭俊生(中山大学附属第六医院胃肠外科)

王 烈(解放军联勤保障部队第九〇〇医院普通外科)

许静涌(北京医院普通外科)

许 媛(清华大学附属北京清华长庚医院重症医学科)

余 震(上海第十人民医院普通外科)

周岩冰(青岛大学附属医院胃肠外科)

朱明炜(北京医院普通外科)

终稿投票专家组(按姓氏汉语拼音排序):

蔡常洁(中山大学附属第一医院重症医学科)

陈俊强(广西医科大学第一附属医院胃肠外科)

陈莲珍(中国医学科学院肿瘤医院药学部)

陈 伟(北京协和医院临床营养科)

丛明华(中国医学科学院肿瘤医院综合科)

崔红元(北京医院普通外科)

樊跃平(航空总医院普通外科)

高 纯(华中科技大学同济医学院附属同济医院胃肠外科)

管文贤(南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科)

贾平平(首都医科大学附属北京世纪坛医院临床营养科)

贾震易(上海交通大学医学院附属第六人民医院胃肠外科)

江 华(四川省人民医院急诊外科)

康维明(北京协和医院基本外科)

郎 韧(首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆外科)

李孟彬(空军军医大学第一附属医院胃肠外科)

李明松(广州医科大学附属第三医院消化科)

李幼生(上海交通大学医学院附属第九人民医院普通外科)

附件 1 文献检索策略

PICOS	关键词(每个小标题为一组)
脂肪乳供能	(1)脂肪乳(lipid emulsion)&能量(energy);(2)脂肪乳&供能;(3)脂肪乳制剂/注射液&能量;(4)脂肪乳制剂/注射液&供能
必需脂肪酸	必需脂肪酸(essential fatty acid)
渗透压	(1)脂肪乳&渗透压(osmotic pressure);(2)脂肪乳制剂/注射液&渗透压
监测及不良反应	(1)胃肠外营养(parenteral nutrition)&脂代谢(metabolism);(2)脂肪乳/脂肪乳制剂/注射液&高脂血症(hyperlipidemia);(3)脂肪乳&糖代谢紊乱/高血糖(hyperglycaemia)/低血糖(hypoglycemia);(4)肠外营养相关性肝病(parenteral nutrition-associated liver disease)/肠外营养相关性肝损伤(parenteral nutrition-associated liver injury)/肠外营养相关性胆汁淤积(parenteral nutrition-associated cholestasis)
脂肪乳注射液分类及选择	(1)长链脂肪乳(long chain lipid emulsion/intralipid)&临床应用(clinical use);(2)大豆油脂肪乳(soybean oil lipid emulsion)&临床应用(clinical use);(3)中/长链脂肪乳(medium-chain triglyceride/medium and long chain triglyceride emulsion)&临床应用; (4)结构脂肪乳(structolipid)&临床应用(clinical use);(5)橄榄油脂肪乳(olive oil fat emulsion)&临床应用(clinical use);(6)鱼油脂肪乳(fish oil fat emulsion)&临床应用(clinical use);(7)多种油脂肪乳(multi-oil fat emulsion)&临床应用(clinical use)
脂肪乳注射液输注	(1)脂肪乳(fat/lipid emulsion)&输注要求(infusion);(2)脂肪乳(fat/lipid emulsion)&配制规范(dispensation);(3)肠外营养(parenteral nutrition)&全合一(all in one)、个体化自配/工业化三腔袋(individualized compounding/industrialized chamber bags/ready-to-use chamber bags);(4)肠外营养(parenteral nutrition)&输注途径(infusion route)/中心静脉(central venous)/外周静脉(peripheral venous)
危重症患者	危重症患者(critically ill patients)脂肪乳、临床应用(clinical use)、炎症/免疫调节(inflammation/immunoregulation)
肿瘤患者	(1)肿瘤患者(tumor/carcinoma/neoplasm/cancer patients)/恶性(malignant)/淋巴瘤(lymphoma)/肉瘤(sarcoma)/白血病(leukemia)/畸胎瘤(teratomas)/绒毛膜瘤(chorioma)/胶质母细胞瘤(glioblastoma)/嫌色细胞瘤(chromophobe)/胶质瘤(glioma)/间皮瘤(mesothelioma)/嗜铬细胞瘤(pheo-chromocytoma)/副神经节瘤(paraganglioma)/黑色素瘤(melanoma)/胸腺瘤(thymoma)&脂肪乳/脂肪乳制剂/注射液(fat/lipid emulsion)&临床应用(clinical use);(2)放疗/化疗/PD-1/PD-L1/靶向治疗(radiotherapy/chemotherapy/PD-1/PD-L1/targeted therapy)&脂肪乳(fat/lipid emulsion)&临床应用(clinical use)
外科患者	(1)外科患者(surgical patients)&脂肪乳/脂肪乳制剂/注射液(fat/lipid emulsion)&临床应用(clinical use);(2)手术(surgery/operation)/切除术(electrotomy)/造口术(ostomy)/减压术(decompression)&脂肪乳/脂肪乳制剂/注射液(fat/lipid emulsion)&临床应用(clinical use)
肝功能不全患者	(1)肝功能不全(hepatic insufficiency)/肝硬化(cirrhosis)/肝衰竭(liver failure)/肝纤维化(liver fibrosis)/Child B/Child C/肝炎(hepatitis)/肝损伤(liver damage/injury)&脂肪乳/脂肪乳制剂/注射液(fat/lipid emulsion)&临床应用(clinical use);(2)肝移植(liver transplantation)/人工肝(artificial liver)/保肝治疗(liver protection treatment)&脂肪乳/脂肪乳制剂/注射液(fat/lipid emulsion)&临床应用(clinical use)

注:PICOS 为患者类型、干预措施或诊断试验、对照/替代措施、结局、研究设计

附件 2 推荐意见的证据等级和推荐强度

证据等级	说 明
高	真实效应非常接近预计效应
中	真实效应比较接近预计效应
低	真实效应可能与预计效应不相同
极低	真实效应很可能与预计效应大不相同
推荐强度	
强烈推荐	支持或反对某项干预措施的强烈推荐,利大于弊
一般性推荐(弱推荐)	支持或反对某项干预措施的一般性推荐,利弊不确定

李元新(清华大学附属北京清华长庚医院胃肠外科)
梁 斌(北京大学人民医院胃肠外科)
孟庆华(首都医科大学附属北京佑安医院重症肝病科)
彭俊生(中山大学附属第六医院胃肠外科)
乔 治(中国人民解放军总医院第一医学中心普通外科)
秦环龙(上海第十人民医院普通外科)
任建军(内蒙古医科大学附属医院肝胆外科)
沈 贤(温州医科大学附属第一医院普通外科)
石汉平(首都医科大学附属北京世纪坛医院胃肠外科)

汤庆娅(上海交通大学医学院附属新华医院临床营养科)
唐 云(中国人民解放军总医院第一医学中心普通外科)
田伟军(天津医科大学总医院肝胆外科)
王昆华(昆明医科大学第一附属医院胃肠与疝外科)
王 烈(解放军联勤保障部队第九〇〇医院普通外科)
王 黔(贵州医科大学附属医院胃肠外科)
王新颖(东部战区总医院普通外科)
韦军民(北京医院普通外科)
吴健雄(中国医学科学院肿瘤医院肝胆外科)
伍晓汀(四川大学华西医院胃肠外科)
肖卫东(陆军军医大学第二附属医院胃肠外科)
许爱国(郑州大学第一附属医院重症医学科)
许红霞(中国人民解放军陆军特色医学中心临床营养科)
许 媛(清华大学附属北京清华长庚医院重症医学科)
阎庆辉(河北医科大学第二医院普通外科)
杨 桦(重庆市人民医院普通外科)
尤丕聪(天津医院重症医学科)
于健春(北京协和医院基本外科)
余 震(上海第十人民医院普通外科)
张常华(中山大学附属第七医院胃肠外科)
张雷达(陆军军医大学第一附属医院肝胆外科)

张片红(浙江大学医学院附属第二医院临床营养科)

张有成(兰州大学第二医院普通外科)

周建平(中国医科大学附属第一医院胃肠外科)

周岩冰(青岛大学附属医院胃肠外科)

周业平(北京积水潭医院烧伤外科)

朱明炜(北京医院普通外科)

执笔专家组:

许静涌(北京医院普通外科)

倪 倩(北京医院药学部)

王丽娟(北京医院临床营养科)

李 喆(北京医院普通外科)

李 磊(北京医院普通外科)

金鹏飞(北京医院药学部)

朱明炜(北京医院普通外科)

韦军民(北京医院普通外科)

工作秘书组:

胡宜福(北京医院普通外科)

邢 聘(北京医院普通外科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Vinnars E, Arvid wretling JJ. Clin Nutr, 2003, 22(1): 1-5. DOI:10.1054/clnu.2002.0628.
- [2] 陈耀龙,杨克虎,王小钦,等.中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J].中华医学杂志,2022,102(10):697-703. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [3] 杨桦,古应超.外科临床营养20年进展回顾与展望[J].中国实用外科杂志,2020,40(1):27-32. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.01.04.
- [4] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [5] Calder PC, Adolph M, Deutz NE, et al. Lipids in the intensive care unit: recommendations from the ESPEN Expert Group[J]. Clin Nutr, 2018, 37(1): 1-18. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.032.
- [6] Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85(5): 1171-1184. DOI:10.1093/ajcn/85.5.1171.
- [7] Calder PC. Functional roles of fatty acids and their effects on human health[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015, 39(1 Suppl): 18S-32S. DOI: 10.1177/0148607115595980.
- [8] 许静涌,杨剑,康维明,等.营养风险及营养风险筛查工具营养风险筛查2002临床应用专家共识(2018版)[J].中华临床营养杂志,2018,26(3):131-135. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.03.001.
- [9] Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition [J]. Clin Nutr, 2017, 36(1): 49-64. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.
- [10] Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, et al. Perioperative nutrition: recommendations from the ESPEN Expert Group[J]. Clin Nutr, 2020, 39(11): 3211-3227. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.038.
- [11] Skorepa P, Sobotka O, Vanek J, et al. The impact of glucose-based or lipid-based total parenteral nutrition on the free fatty acids profile in critically ill patients[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1373. DOI: 10.3390/nu12051373.
- [12] Wu SC, Chen TA, Tsai JJ, et al. Lipid-free parenteral nutrition is associated with an increased risk of hepatic dysfunction in surgical critically ill patients: a retrospective observational study[J]. Healthcare (Basel), 2021, 9(9): 1096. DOI: 10.3390/healthcare9091096.
- [13] Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U. Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2013, 16(2): 217-224. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32835c20b0.
- [14] Fell GL, Nandivada P, Gura KM, et al. Intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition[J]. Adv Nutr, 2015, 6(5): 600-610. DOI: 10.3945/an.115.009084.
- [15] Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(5): 735-749. DOI: 10.1007/s00134-009-1744-5.
- [16] Sailer D, Müller M. Medium chain triglycerides in parenteral nutrition[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1981, 5(2): 115-119. DOI: 10.1177/0148607181005002115.
- [17] Ulrich H, Pastores SM, Katz DP, et al. Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal[J]. Nutrition, 1996, 12(4): 231-238. DOI: 10.1016/s0899-9007(96)00089-6.
- [18] Anez-Bustillos L, Dao DT, Baker MA, et al. Intravenous fat emulsion formulations for the adult and pediatric patient: Understanding the Differences[J]. Nutr Clin Pract, 2016, 31(5): 596-609. DOI: 10.1177/0884533616662996.
- [19] Chambrier C, Lauerjat M, Bouletreau P. Structured triglyceride emulsions in parenteral nutrition[J]. Nutr Clin Pract, 2006, 21(4): 342-350. DOI: 10.1177/0115426506021004342.
- [20] Raman M, Almutairi A, Mulesa L, et al. Parenteral nutrition and lipids[J]. Nutrients, 2017, 9(4): 388. DOI: 10.3390/nu9040388.
- [21] Li C, Ni Q, Pei Y, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of structured triglyceride lipid emulsions in parenteral nutrition therapy in China[J]. Clin Nutr, 2019, 38(4): 1524-1535. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.013.
- [22] Zhu M, Li X. Meta-analysis of structured triglyceride versus other lipid emulsions for parenteral nutrition[J]. Nutrition, 2013, 29(6): 833-840. DOI: 10.1016/j.nut.2012.11.014.
- [23] Wu GH, Zaniolo O, Schuster H, et al. Structured triglycerides versus physical mixtures of medium-and long-chain triglycerides for parenteral nutrition in surgical or critically ill adult patients: Systematic review and meta-analysis[J]. Clin Nutr, 2017, 36(1): 150-161. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.01.004.
- [24] Zhao Y, Wang C. Meta-analysis of structured triglyceride versus physical mixture medium-and long-chain triglycerides for PN in liver resection patients[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 4920134. DOI: 10.1155/2017/4920134.
- [25] 刘洪涛,刘跃武,孙永亮,等.ω-3 鱼油脂肪乳剂对胃肠道术后病人炎症反应和凝血功能的影响[J].肠外与肠内营养, 2009, 16(5): 272-275. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2009.05.005.
- [26] 张二伟,张雪培,王声政,等.ω-3 鱼油脂肪乳对膀胱全切术后

- 患者炎症和凝血及免疫功能的影响[J]. 中国医药, 2016, 11(9): 1358-1361. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2016.09.024.
- [27] 庞新路, 丰贵文, 尚文俊, 等. 鱼油脂肪乳对肾移植术后病人炎症及凝血功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(4): 210-212. DOI: 10.16151/j.1007-810X.2015.04.006.
- [28] Wachira JK, Larson MK, Harris WS. n-3 Fatty acids affect haemostasis but do not increase the risk of bleeding: clinical observations and mechanistic insights[J]. Br J Nutr, 2014, 111(9): 1652-1662. DOI: 10.1017/S000711451300425X.
- [29] Veljović M, Mihajlović I, Subota V, et al. Effect of pretreatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on hematological parameters and platelets aggregation in patients during elective coronary artery bypass grafting[J]. Vojnosanit Pregl, 2013, 70(4): 396-402. DOI: 10.2298/vsp1304396v.
- [30] Klek S. Omega-3 fatty acids in modern parenteral nutrition: a review of the current evidence[J]. J Clin Med, 2016, 5(3): 34. DOI: 10.3390/jcm5030034.
- [31] Qi K, Seo T, Al-Haideri M, et al. Omega-3 triglycerides modify blood clearance and tissue targeting pathways of lipid emulsions[J]. Biochemistry, 2002, 41(9): 3119-3127. DOI: 10.1021/bi015770h.
- [32] Nestel PJ. Effects of N-3 fatty acids on lipid metabolism[J]. Annu Rev Nutr, 1990, 10: 149-167. DOI: 10.1146/annurev.nu.10.070190.001053.
- [33] Roche HM, Gibney MJ. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and triacylglycerol metabolism in the postprandial state[J]. Lipids, 1999, 34(Suppl): S259-S265. DOI: 10.1007/BF02562313.
- [34] Serhan CN, Dalli J, Colas RA, et al. Protectins and maresins: new pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1851(4): 397-413. DOI: 10.1016/j.bba.lip.2014.08.006.
- [35] Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms[J]. FASEB J, 2017, 31(4): 1273-1288. DOI: 10.1096/fj.201601222R.
- [36] Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators[J]. J Clin Invest, 2018, 128(7): 2657-2669. DOI: 10.1172/JCI97943.
- [37] Serhan CN, Petasis NA. Resolvins and protectins in inflammation resolution[J]. Chem Rev, 2011, 111(10): 5922-5943. DOI: 10.1021/cr100396c.
- [38] Ott J, Hiesgen C, Mayer K. Lipids in critical care medicine[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2011, 85(5): 267-273. DOI: 10.1016/j.plefa.2011.04.011.
- [39] Araujo F, Fenton TR, Lukmanji S, et al. Olive oil and soybean oil based intravenous lipid emulsions, liver biochemistry and clinical outcomes[J]. Nutrients, 2018, 10(6): 658. DOI: 10.3390/nu10060658.
- [40] Reimund JM, Rahmi G, Escalin G, et al. 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. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02354.x.
- [41] 孙永亮, 刘跃武, 蒋朱明. 复合橄榄油脂肪乳剂对免疫功能和临床结局的影响[J]. 中国临床营养杂志, 2007, 15(3): 171-176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2007.03.010.
- [42] 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. DOI: 10.1177/0148607100024002113.
- [43] Reimund JM, Scheer O, Muller CD, et al. In vitro modulation of inflammatory cytokine production by three lipid emulsions with different fatty acid compositions[J]. Clin Nutr, 2004, 23(6): 1324-1332. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.04.007.
- [44] 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. DOI: 10.1177/0148607106030004286.
- [45] Moussa M, Le Boucher J, Garcia J, et al. In vivo effects of olive oil-based lipid emulsion on lymphocyte activation in rats[J]. Clin Nutr, 2000, 19(1): 49-54. DOI: 10.1054/clnu.1999.0076.
- [46] Dai YJ, Sun LL, Li MY, et al. Comparison of formulas based on lipid emulsions of olive oil, soybean oil, or several oils for parenteral nutrition: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Nutr, 2016, 7(2): 279-286. DOI: 10.3945/an.114.007427.
- [47] Grimm H, Mertes N, Goeters C, et al. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients[J]. Eur J Nutr, 2006, 45(1): 55-60. DOI: 10.1007/s00394-005-0573-8.
- [48] Mertes N, Grimm H, Fürst P, et al. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOF lipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study[J]. Ann Nutr Metab, 2006, 50(3): 253-259. DOI: 10.1159/000091683.
- [49] Klek S, Chambrier C, Singer P, et al. Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOF lipid) – a double-blind, randomised, multicentre study in adults[J]. Clin Nutr, 2013, 32(2): 224-231. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.06.011.
- [50] Tian H, Yao X, Zeng R, et al. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) for surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nutr Rev, 2013, 71(12): 815-821. DOI: 10.1111/nure.12053.
- [51] Klang MG. PFAT5 and the evolution of lipid admixture stability[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015, 39(1 Suppl): 67S-71S. DOI: 10.1177/0148607115595976.
- [52] Hasse JM. Requirements for nutrition support pharmacists[J]. Nutr Clin Pract, 2015, 30(1): 11-13. DOI: 10.1177/0884533614566043.
- [53] 朱磊. 肠外营养液规范化配制及稳定性的应用及研究[J]. 北方药学, 2021, 18(1): 121-122. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2021.01.054.
- [54] Ayers P, Adams S, Boullata J, et al. A.S.P.E.N. parenteral nutrition safety consensus recommendations[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(3): 296-333. DOI: 10.1177/0148607113511992.
- [55] Mirtallo JM, Ayers P, Boullata J, et al. ASPEN lipid injectable emulsion safety recommendations, part 1: background and adult considerations[J]. Nutr Clin Pract, 2020,

- 35(5):769-782. DOI:10.1002/ncp.10496.
- [56] Boullata JI, Berlana D, Pietka M, et al. Use of intravenous lipid emulsions with parenteral nutrition: practical handling aspects[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr;2020,44(Suppl 1): S74-S81. DOI:10.1002/jpen.1737.
- [57] Guenter P, Worthington P, Ayers P, et al. Standardized competencies for parenteral nutrition administration: the ASPEN model[J]. Nutr Clin Pract;2018,33(2):295-304. DOI:10.1002/ncp.10055.
- [58] Ayers P, Boullata JI, Guenter P, et al. Lipid injectable emulsions: infusion confusion[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr; 2018,42(4):675-676. DOI:10.1177/0148607117695252.
- [59] Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, et al. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr;2014,38(3):334-377. DOI:10.1177/0148607114521833.
- [60] Christensen ML, Ayers P, Boullata JI, et al. Lipid injectable emulsion survey with gap analysis[J]. Nutr Clin Pract;2017, 32(5):694-702. DOI:10.1177/0884533617719671.
- [61] Berlana D, Almendral MA, Abad MR, et al. Cost, time, and error assessment during preparation of parenteral nutrition: multichamber bags versus hospital-compounded bags [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr;2019,43(4):557-565. DOI: 10.1002/jpen.1436.
- [62] Pan H, Cai S, Ji J, et al. The impact of nutritional status, nutritional risk, and nutritional treatment on clinical outcome of 2248 hospitalized cancer patients: a multi-center, prospective cohort study in Chinese teaching hospitals[J]. Nutr Cancer;2013,65(1):62-70. DOI:10.1080/01635581. 2013.741752.
- [63] 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. DOI:10. 1016/j.clnu.2012.03.004.
- [64] 冯震,范一灵,杨美成.《中华人民共和国药典(2015年版)》(四部)中微生物检验相关通则的增、修订情况介绍[J].上海医药;2016,37(7):11-15. DOI:1006-1533(2016)07-0011-05.
- [65] Convention TUSP. <729> Globule size distribution in lipid injectable emulsions//United States Pharmacopeia/National Formulary[M]. Vol. 2. 32nd ed. Rockville, Maryland: The United States Pharmacopeial Convention;2008.
- [66] 许亚夫,邹大江,熊俊.滤膜材料及微滤技术的应用[J].中国组织工程研究与临床康复;2011,15(16):2949-2952. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2011.16.023.
- [67] 张峻梓,王海涛,田庆丰.一次性使用输液器用药液过滤器滤膜滤除率研究[J].中国医疗器械信息;2009,15(6):34-35. DOI:10.3969/j.issn.1006-6586.2009.06.005.
- [68] Worthington P, Gura KM, Kraft MD, et al. Update on the use of filters for parenteral nutrition: an ASPEN position paper[J]. Nutr Clin Pract;2021,36(1):29-39. DOI:10.1002/ncp.10587.
- [69] Gill M, Hirsch A, Wilson N. Filtering out the facts: recommendations to optimize performance of in-line filters for parenteral nutrition and injectable lipid emulsion infusions[J]. J Infus Nurs;2022,45(3):137-141. DOI:10.1097/ NAN.0000000000000464.
- [70] Villa G, Chelazzi C, Giua R, et al. In-line filtration reduces postoperative venous peripheral phlebitis associated with cannulation: a randomized clinical trial[J]. Anesth Analg; 2018,127(6):1367-1374. DOI:10.1213/ANE.0000000000 003393.
- [71] 李海风,高书萍,霍红娟,等.精密过滤输液器对脂肪乳引起静脉炎和疼痛的效果观察[J].河北医药;2014,(8):1258-1259. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2014.08.063.
- [72] Boullata JI, Mirtallo JM, Sacks GS, et al. Parenteral nutrition compatibility and stability: a comprehensive review [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr;2022,46(2):273-299. DOI: 10.1002/jpen.2306.
- [73] Visschers RG, Olde Damink SW, Gehlen JM, et al. Treatment of hypertriglyceridemia in patients receiving parenteral nutrition[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr;2011,35(5):610-615. DOI:10.1177/0148607110389616.
- [74] Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery[J]. Clin Nutr;2009,28(4): 378-386. DOI:10.1016/j.clnu.2009.04.002.
- [75] Adolph M, Heller AR, Koch T, et al. Lipid emulsions—guidelines on parenteral nutrition, chapter 6[J]. Ger Med Sci; 2009,7:Doc22. DOI:10.3205/000081.
- [76] Mateu-de Antonio J, Florit-Sureda M. New strategy to reduce hypertriglyceridemia during parenteral nutrition while maintaining energy intake[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr;2016, 40(5):705-712. DOI:10.1177/0148607114549253.
- [77] Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, et al. Monitoring nutrition in the ICU[J]. Clin Nutr;2019,38(2):584-593. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.009.
- [78] Goulet O, Girot R, Maier-Redelsperger M, et al. Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr; 1986,10(3):284-288. DOI:10.1177/0148607186010003284.
- [79] Brans YW, Dutton EB, Andrew DS, et al. Fat emulsion tolerance in very low birth weight neonates: effect on diffusion of oxygen in the lungs and on blood pH[J]. Pediatrics; 1986,78(1):79-84.
- [80] Gura KM, Puder M. Rapid infusion of fish oil-based emulsion in infants does not appear to be associated with fat overload syndrome[J]. Nutr Clin Pract;2010,25(4):399-402. DOI:10.1177/0884533610373770.
- [81] Hojsak I, Kolaček S. Fat overload syndrome after the rapid infusion of SMOFlipid emulsion[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr; 2014, 38(1): 119-121. DOI: 10.1177/014860711348 2001.
- [82] Moon HJ, Hwang IW, Lee JW, et al. A case of fat overload syndrome after rapid infusion of SMOFlipid emulsion in an adult[J]. Am J Emerg Med;2017,35(4):660.e3-660.e4. DOI:10.1016/j.ajem.2015.08.044.
- [83] Iriyama K, Tsuchibashi T, Urata H, et al. Elimination of fat emulsion particles from plasma during glucose infusion [J]. Br J Surg;1996,83(7):946-948. DOI:10.1002/bjs.1800 830718.
- [84] Rubin M, Moser A, Vaserberg N, et al. Structured triacylglycerol emulsion, containing both medium-and long-chain fatty acids, in long-term home parenteral nutrition: a double-blind randomized cross-over study[J]. Nutrition;2000, 16(2):95-100. DOI:10.1016/s0899-9007(99)00249-x.
- [85] Zhu XH, Wu YF, Qiu YD, et al. Liver-protecting effects of omega-3 fish oil lipid emulsion in liver transplantation[J]. World J Gastroenterol;2012,18(42):6141-6147. DOI:10.37 48/wjg.v18.i42.6141.

- [86] 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. DOI:10.1016/j.clnu.2003.11.007.
- [87] Jones CJ, Calder PC. Influence of different intravenous lipid emulsions on fatty acid status and laboratory and clinical outcomes in adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review[J]. Clin Nutr, 2018, 37(1): 285-291. DOI:10.1016/j.clnu.2016.12.026.
- [88] Rogulska J, Osowska S, Kunecki M, et al. Antioxidant balance in plasma of patients on home parenteral nutrition: a pilot study comparing three different lipid emulsions[J]. Clin Nutr, 2021, 40(6):3950-3958. DOI:10.1016/j.clnu.2021.04.006.
- [89] Xu Z, Li Y, Wang J, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults[J]. Clin Nutr, 2012, 31(2): 217-223. DOI:10.1016/j.clnu.2011.10.001.
- [90] Lam K, Schiano T, Fiel MI, et al. Index use of smoflipid in a tertiary intestinal rehabilitation and transplantation program[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017, 41(1_suppl): 20S-23S. DOI:10.1177/0148607117743495.
- [91] Hurt RT, Mundi MS. Use of mixed-oil fat emulsion to improve intestinal failure-associated liver disease in long-term home parenteral nutrition: a case report[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017, 41(1_suppl): 17S-19S. DOI:10.1177/0148607117741870.
- [92] Bathgate JR, Matarese L, Ziegler J, et al. Case report: transitioning to a mixed-oil intravenous lipid emulsion in an adult patient receiving home parenteral nutrition[J]. Nutr Clin Pract, 2020, 35(5):871-884. DOI:10.1002/ncp.10387.
- [93] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. Clin Nutr, 2019, 38(1):48-79. DOI:10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [94] Pradelli L, Mayer K, Klek S, et al. Omega-3 fatty acids in parenteral nutrition—a systematic review with network meta-analysis on clinical outcomes[J]. Clin Nutr, 2023, 42(4):590-599. DOI:10.1016/j.clnu.2023.02.008.
- [95] Wu GH, Ehm A, Bellone M, et al. Pharmacoeconomics of parenteral nutrition in surgical and critically ill patients receiving structured triglycerides in China[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2017, 26(6):1021-1031. DOI:10.6133/apjcn.022017.04.
- [96] Lindgren BF, Ruokonen E, Magnusson-Borg K, et al. Nitrogen sparing effect of structured triglycerides containing both medium- and long-chain fatty acids in critically ill patients; a double blind randomized controlled trial[J]. Clin Nutr, 2001, 20(1):43-48. DOI:10.1054/clnu.2000.0156.
- [97] Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, et al. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis[J]. Crit Care, 2012, 16(5):R184. DOI:10.1186/cc11668.
- [98] Kreymann KG, Heyland DK, de Heer G, et al. Intravenous fish oil in critically ill and surgical patients—Historical remarks and critical appraisal[J]. Clin Nutr, 2018, 37(3): 1075-1081. DOI:10.1016/j.clnu.2017.07.006.
- [99] 许东琳, 汤丽萍, 周锦扬, 等. 含橄榄油的新型脂肪乳剂对危重症病人免疫功能和炎症反应的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2014, 21(5):278-281. DOI:1007-810X(2014)05-0278-04.
- [100] 王新颖, 潘莉雅, 李维勤, 等. n-9 单不饱和脂肪酸减轻危重症病人的氧化应激和过度炎症反应[J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17(6):323-325. DOI:1007-810X(2010)06-0323-03.
- [101] Umpierrez GE, Spiegelman R, Zhao V, et al. A double-blind, randomized clinical trial comparing soybean oil-based versus olive oil-based lipid emulsions in adult medical-surgical intensive care unit patients requiring parenteral nutrition[J]. Crit Care Med, 2012, 40(6):1792-1798. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182474bf9.
- [102] 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. DOI:10.1017/S0007114507837433.
- [103] Antébi H, Mansoor O, Ferrier C, et al. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2004, 28(3): 142-148. DOI:10.1177/0148607104028003142.
- [104] Donoghue V, Schleicher GK, Spruyt M, et al. Four-oil intravenous lipid emulsion effect on plasma fatty acid composition, inflammatory markers and clinical outcomes in acutely ill patients: a randomised control trial (Foil fact) [J]. Clin Nutr, 2019, 38(6):2583-2591. DOI:10.1016/j.clnu.2018.12.010.
- [105] Devaud JC, Berger MM, Pannatier A, et al. Hypertriglyceridemia: a potential side effect of propofol sedation in critical illness[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(12):1990-1998. DOI:10.1007/s00134-012-2688-8.
- [106] Bousie E, van Blokland D, Lammers HJ, et al. Relevance of non-nutritional calories in mechanically ventilated critically ill patients[J]. Eur J Clin Nutr, 2016, 70(12):1443-1450. DOI:10.1038/ejcn.2016.167.
- [107] 吴国豪. 临床营养现状与挑战[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1):94-97. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20201118-00729.
- [108] Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in surgery[J]. Clin Nutr, 2021, 40(7): 4745-4761. DOI:10.1016/j.clnu.2021.03.031.
- [109] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.002.
- [110] Gao X, Liu Y, Zhang L, et al. Effect of early vs late supplemental parenteral nutrition in patients undergoing abdominal surgery: a randomized clinical trial[J]. JAMA Surg, 2022, 157(5):384-393. DOI:10.1001/jamasurg.2022.0269.
- [111] 彭娜, 吕飞, 郭秋霞. 结构脂肪乳与中/长链脂肪乳对肝癌患者肝切除术后营养支持的效果比较[J]. 中国药房, 2017, 28(2):250-253. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.30.
- [112] 李玉芹, 李峰, 栾晓嵘. 胃癌根治术后肠外营养加用结构性脂肪乳的临床效果[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(2):146-148. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2019.02.018.
- [113] Köller M, Senkal M, Kemen M, et al. Impact of omega-3 fatty acid enriched TPN on leukotriene synthesis by leukocytes after major surgery[J]. Clin Nutr, 2003, 22(1):59-64. DOI:10.1054/clnu.2002.0592.
- [114] Gong Y, Liu Z, Liao Y, et al. Effectiveness of ω -3 polyunsaturated fatty acids based lipid emulsions for treatment of patients after hepatectomy: a prospective clinical trial[J]. Nutrients, 2016, 8(6):357. DOI:10.3390/nu8060357.
- [115] Zhu X, Wu Y, Qiu Y, et al. Effect of parenteral fish oil lipid

- emulsion in parenteral nutrition supplementation combined with enteral nutrition support in patients undergoing pancreaticoduodenectomy[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr; 2013, 37(2): 236-242. DOI: 10.1177/0148607112450915.
- [116] Wang J, Yu JC, Kang WM, et al. Superiority of a fish oil-enriched emulsion to medium-chain triacylglycerols/long-chain triacylglycerols in gastrointestinal surgery patients: a randomized clinical trial[J]. Nutrition; 2012, 28(6): 623-629. DOI: 10.1016/j.nut.2011.08.004.
- [117] Jia ZY, Yang J, Xia Y, et al. Safety and efficacy of an olive oil-based triple-chamber bag for parenteral nutrition: a prospective, randomized, multi-center clinical trial in China [J]. Nutr J; 2015, 14: 119. DOI: 10.1186/s12937-015-0100-6.
- [118] 李喆, 张兰军, 王武平, 等. 含橄榄油脂肪乳剂在食管癌患者术后肠外营养中的应用[J]. 中华临床营养杂志, 2011, 19(2): 74-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2011.02.002.
- [119] 钱俊, 李德川, 范永田, 等. 橄榄油脂肪乳在大肠癌手术后肠外营养应用[J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2018, 5(1): 5. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2018.01.008.
- [120] 白雪, 李世拥, 于波, 等. 橄榄油脂肪乳在老年胃肠手术患者肠外营养治疗中的应用[J/CD]. 中华普外科手术学杂志: 电子版, 2014, 8(3): 251-255. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2014.03.073.
- [121] 杨婧, 张进祥, 郑启昌. 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[J]. 中华临床营养杂志, 2011, 19(2): 79-83. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2011.02.003.
- [122] Shah ND, Barritt AS 4th. Nutrition as therapy in liver disease[J]. Clin Ther; 2022, 44(5): 682-696. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.04.012.
- [123] Nompleggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review[J]. Hepatology, 1994, 19(2): 518-533.
- [124] Bischoff SC, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in liver disease[J]. Clin Nutr; 2020, 39(12): 3533-3562. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.001.
- [125] 梁力建, 罗时敏. 肝硬化病人的营养支持[J]. 实用医学杂志, 2002, 18(2): 209-210. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2002.02.051.
- [126] 北京医学会肠外肠内营养学专业委员会.《慢性肝病患者肠外肠内营养支持与膳食干预专家共识》专家委员会.慢性肝病患者肠外肠内营养支持与膳食干预专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1236-1245. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.07.006.
- [127] Fan ST, Wong J. Metabolic clearance of a fat emulsion containing medium-chain triglycerides in cirrhotic patients [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr; 1992, 16(3): 279-283. DOI: 10.1177/0148607192016003279.
- [128] Cavicchi M, Beau P, Crenn P, et al. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure[J]. Ann Intern Med; 2000, 132(7): 525-532. DOI: 10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00003.
- [129] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会. 终末期肝病临床营养指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(5): 330-342. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.05.003.
- [130] 赵铁军, 田伏洲, 伍庆. 中长链脂肪乳对阻塞性黄疸病人围手术期肝功能和免疫功能的影响[J]. 中国实用外科杂志, 1998, 18(12): 34-35.
- [131] 许媛, 郁正亚, 候静, 等. 中长链混合脂肪乳剂对梗阻性黄疸患者肝脏及脂代谢的影响[J]. 普外临床, 1996, 11(4): 226-229.
- [132] Gong Q, Zhu P, Zhang B, et al. Safety and efficacy of n-3 fatty acid-based parenteral nutrition in patients with obstructive jaundice: a propensity-matched study[J]. Eur J Clin Nutr; 2018, 72(8): 1159-1166. DOI: 10.1038/s41430-018-0256-1.
- [133] Zhang H, Wang Y, Jiang ZM, et al. Impact of nutrition support on clinical outcome and cost-effectiveness analysis in patients at nutritional risk: a prospective cohort study with propensity score matching[J]. Nutrition; 2017, 37: 53-59. DOI: 10.1016/j.nut.2016.12.004.
- [134] Pradelli L, Klek S, Mayer K, et al. Cost-effectiveness of parenteral nutrition containing ω -3 fatty acids in hospitalized adult patients from 5 european countries and the US [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr; 2021, 45(5): 999-1008. DOI: 10.1002/jpen.1972.
- [135] Pradelli L, Klek S, Mayer K, et al. Omega-3 fatty acid-containing parenteral nutrition in ICU patients: systematic review with meta-analysis and cost-effectiveness analysis [J]. Crit Care; 2020, 24(1): 634. DOI: 10.1186/s13054-020-03356-w.
- [136] Wu GH, Gao J, Ji CY, et al. Cost and effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in Chinese ICU patients receiving parenteral nutrition[J]. Clinicoecon Outcomes Res; 2015, 7: 369-375. DOI: 10.2147/CEOR.S81277.
- [137] Feng Y, Li C, Zhang T, et al. Parenteral nutrition including an omega-3 fatty-acid-containing lipid emulsion for intensive care patients in China: a pharmacoeconomic analysis [J]. Clinicoecon Outcomes Res; 2017, 9: 547-555. DOI: 10.2147/CEOR.S139902.

广告目录

强生(上海)医疗器材有限公司……………封二
 奥林巴斯(北京)销售服务有限公司……………对封二
 深圳翰宇药业股份有限公司……………对导读
 柯惠医疗器材国际贸易(上海)有限公司……………对中文目次 1
 宁波市金迈得医疗科技有限公司……………对中文目次 2
 广东欧谱曼迪科技股份有限公司……………对英文目次 1

雅培贸易(上海)有限公司……………对英文目次 2
 雅培贸易(上海)有限公司……………对正文
 柯惠医疗器材国际贸易(上海)有限公司……………对 1384
 以诺康医疗科技(苏州)有限公司……………对正文
 费森尤斯卡比华瑞制药有限公司……………封三
 强生(上海)医疗器材有限公司……………封四