

肠外营养制剂的发展及临床研究进展

曾晓芳 黄 显 游枫慧(福州 350001 福建医科大学附属协和医院药剂科)

胃肠外营养(PN)在临床上的应用仅 30 多年,但它在临床领域已显示出极为重要的意义。胃肠外营养又称静脉营养,是按照病人的生理需要输入包括脂肪、碳水化合物、氨基酸、维生素、电解质、微量元素和水的全部营养物质,是全面的、平衡的、足量的热量和营养供给方法。对于不能进食或口服不能满足营养需求的患者,PN 制剂均能经静脉给予足够的营养支持。现将 PN 制剂中氨基酸、脂肪乳剂及“全合一”系统的发展及研究进展综述如下。

1 氨基酸

1937 年,Elman 发表了将蛋白水解产物氨基酸经静脉成功地输入人体的研究报告。他发现人体利用输入的蛋白水解产物与利用饮食蛋白完全相同,Elman 对氨基酸可以完全地用于人类的观察,开创了全世界对这一领域的研究。1970 年以后由于了解到水解蛋白不能完全被利用以及含有多肽类物质而有副作用,故晶体氨基酸作为蛋白水解产物替代物得到了广泛的应用,这是一种参照全鸡蛋蛋白质的氨基酸组

成而配制的复方注射液,它对于维持正氮平衡的作用,其效果远较水解蛋白为佳。随后关于提高支链氨基酸水平优点的研究表明:在氨基酸中加入谷氨酰胺极有价值,谷氨酰胺对许多器官和组织有特殊的营养价值,创伤后给予外源性谷氨酰胺能明显改善细胞免疫功能;谷氨酰胺是肠道粘膜细胞的特殊营养和燃料物质,维持着胃肠粘膜形态结构的完整性,用谷氨酰胺强化的营养支持能尽快纠正高分解代谢所致的肌肉和肠粘膜萎缩,减少细菌移位,增强胃肠道功能^[1,2,3]。由于谷氨酰胺在水溶液中极不稳定,故现在临床上使用的肠外营养液中不含谷氨酰胺,但谷氨酰胺双肽(丙氨酸-L-谷氨酰胺、甘氨酸-L-谷氨酰胺)在水溶液中稳定,且与谷氨酰胺具有相同的营养支持效果,故很可能将会在 PN 制剂中加入谷氨酰胺双肽或加入作为谷氨酰胺碳骨架的 X-酮戊二酸或其衍生物 OAK(ornithine- α -ketoglutarate,鸟氨酸- α -酮戊酸)^[4,5,6,7]。当然,这一问题尚需进一步研究解决。此外,众多的研究表明:牛黄酸是脑及视网膜发育所必

需的物质,所以在混合氨基酸中加入氨基酸衍化的牛黄酸,对儿科学领域具有重要的临床意义,但目前的实验研究尚处于动物实验阶段^[8,9,10];Chance 等人还发现给患癌大白鼠输注的输液中投入胰岛素,不促进癌细胞的增殖,但能改进其营养状态^[11]。

2 静脉用脂肪乳剂

为了达到氨基酸输入的理想使用,许多科学家为寻求一种低渗高能的能源物质做了大量研究,最终发现了可用于生产安全的静脉用脂肪乳剂所必备的油(大豆油)和乳化剂(蛋黄磷脂)。由此而产生的脂肪乳剂(即 10% Intralipid)的应用表明它是完全可靠的,当剂量适当时仅引起轻度副作用。随后研制生产的新一代脂肪乳剂(20% Intralipid)证明比 10% Intralipid 更加安全可靠,它具有高能低容、磷脂/甘油三酯比值更接近人体乳糜微粒及渗透压与血浆接近等优点,因此对能量需要增加的危重病人及低体重早产儿更合适^[12,13]。

自从 1962 年大豆油投入商品生产后,含有红花油或大豆油与红花油混合的静脉用脂肪乳剂也随后问世,对新型脂肪乳剂(包括 W-3 脂肪乳剂,加肉毒碱的脂肪乳剂,加维生素 E 的脂肪乳剂及中链脂肪乳剂等)也进行了广泛的研究^[14]。目前,中链脂肪乳剂已应用于临床。中链脂肪(MCT)是由中链脂肪酸甘油三酯组成,比长链脂肪(LCT)更能快速彻底的氧化生成酮体。商业中链脂肪乳剂是 MCT 与 LCT 以一定比例的混合,如 25/75, 50/50, 75/25, 通常称之为混合中链脂肪乳剂(MCT/LCT)^[15,16]。混合中链脂肪乳剂虽然是目前肠外营养较理想的能量来源,但如果大量或快速输入人体时可引起神经系统的毒性作用,而且碳链越短其毒性越强。对 MCT 的进一步研究发现,两种脂肪乳剂的脂肪酸经过再酯化形成的化学混合物(长链和中链脂肪酸水解后结合到同一甘油三酯骨架上)被认为比物理混合具有更小的毒性,节省更多的蛋白质,且对内皮网状系统无损害,DeMichele SJ 等研究认为在合成结构甘油三酯中,中链甘油三酯的比例可能是决定结构甘油三酯节氮效应的一个重要因素^[17,18]。日本学者认为含奇数碳原子(C9)的 MCT 因其 β -氧化时最终有一份子丙酰辅酶 A 生成,使乙酰辅酶 A 的生成量相对减少,因而酮体的生成量较少,而且其 β -氧化时可释放短链脂肪酸,从而减轻患者的肠粘膜萎缩现象,因此,可考虑作为脂肪乳剂的成份;此外,用二羧酸代替 PN 制剂中的脂类能源具有低廉的价格及更好的溶解性,可用于高甘油三酯血症的 PN 病人。目前,对这两种物质的研究尚处于动物实验阶段^[19]。

肉毒碱具有转移长链脂肪酸进入线粒体氧化的作用,而且中链脂肪酸在某些组织的代谢也需要肉毒碱参加;Matsumura 等研究发现肉毒碱能稳定红细胞膜降低其脆性;章岚等研究发现对于胃肠外营养治疗的病人,外源性肉毒碱可增强其体内的脂肪利用,以保持体内的蛋白质水平,因而在营养支持中加用肉毒碱也是今后有必要研究的一个问题^[20,21,22,23]。此外, W-3 脂肪酸对防止血栓形成、降低血液粘滞性及减少毒素作用有一定影响,因此在脂肪乳剂中添加

W-3 脂肪酸可能有临床意义。

3 “全合一”系统

随着输液给药技术的改善,全静脉营养(TPN)支持治疗广泛应用于临床各科。1972 年 Solassol 等首次将脂肪乳剂与葡萄糖、氨基酸、电解质、维生素等营养素混合后输入人体,收到良好效果,这种全营养素混合液(TNA)简化了 TPN 的实施。由于三升袋 TNA 的配制及操作过程复杂,为了方便临床使用,目前使用的复方注射液(Trimix),将三种营养素(20% Intralipid 250ml, 50% GS 250ml 和 7% 凡命 500ml)混合在一个 1000ml 的玻璃输液瓶中,经周围静脉输注,可减少分别输注可能引起的感染,改善长链脂肪酸的氧化,更少地干扰肝脏内皮网状系统的功能,以及避免与大量输注葡萄糖注射液相关的并发症。但 Trimix 要求在无菌条件下配制后立即使用,且必须在 24 小时内输完。

在改善营养不良方面,PN 的作用已得到充分肯定,但 PN 对免疫功能的影响却仍有争议。为了强化全肠外营养的免疫恢复作用,有关学者前瞻性地研究了常规 PN 和精氨酸强化 PN 对术后血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及机体免疫功能的影响。实验结果显示: A-PN 组术后 NK 细胞数目和活性,以及血清 IL-2 浓度较术前均显著增高,而对照组和 PN 组术前术后比较无显著差异,说明氨基酸强化的 PN 制剂具有明显的免疫增强作用。本实验为术后免疫特异性 PN 治疗提供了参考,但在临床应用氨基酸强化的 PN 制剂尚须进一步研究。此外,PN 制剂仍有许多方面有待于改进:如不同营养素的量还有待于研究,以便在不同的临床条件下达到理想的效果;几种营养素如核苷酸及核苷等可否加入 PN 制剂中等问题都有待于进一步研究解决。例如罗世成等研究表明对于中重度手术创伤病人,提供 20kcal·kg⁻¹·d⁻¹左右的非蛋白热卡更符合其代谢特点,有利于创伤应激反应的恢复^[25];齐玉梅等研究发现双能源全营养液对急性肝衰竭大鼠有较好的治疗效果,双能源 TNA 提供了合理的能源底物,可改善血浆氨基酸谱至基本恢复正常,维持氮平衡,总蛋白、白蛋白明显回升^[26]。

参考文献

- 1 Calder PC. Fuel utilization by cells of the immune system. *Proc Nutr Soc*, 1995; 54: 65.
- 2 杨俊涛, 王正国, 朱佩芳. 谷氨酰胺对创伤大鼠细胞免疫功能的影响(J). *营养学报*, 1999; 21: 8.
- 3 王钢乐, 宋廷惠, 尉承泽等. 富含谷氨酰胺的新型 20 种结晶氨基酸组成的全肠外营养在大鼠小肠切除的应用研究(J). *中国临床营养杂志*, 1999; 7: 175.
- 4 靳继德, 郑子新, 韦京豫等. 丙氨酰谷氨酰胺对创伤大鼠静脉营养效用的研究(J). *营养学报*, 2000; 22: 151.
- 5 蒋朱明, 曹金铎, 祝学先等. 丙氨酰-谷氨酰胺双肽对接受肠外营养的外科病人氮平衡、肠粘膜通透性和预后的影响(J). *中国临床营养杂志*, 1999; 7: 145.
- 6 Bai MX, Jiang ZM, Liu YW, et al. Effect of alanyl-glutamine on gut barrier function. *Nutrition*, 1996; 12: 793.

- 7 Luc Cynober. 鸟氨酸 α -酮戊二酸盐的基础与临床研究(J). 中国临床营养杂志, 1998; 6: 1.
- 8 徐广飞, 刘毅. 母鼠牛磺酸耗竭与补充对仔代脑发育的影响(J). 营养学报, 1998; 20: 58.
- 9 许红霞, 康漫天, 韦娜等. 牛磺酸和复合微量营养素对大鼠视网膜 mGluR6、mRNA 的影响(J). 营养学报, 2000; 22: 303.
- 10 陈文雄, 陈达光, 程贤芬等. 牛磺酸和 W3 多不饱和脂肪酸对大鼠脑神经发育的影响(J). 营养学报, 1998; 20: 407.
- 11 Chance WT. Alteration in plasma levels of insulin and glucagon associated with cancer anorexia(J). Surg Forum, 1983; 34: 441.
- 12 李新华, 马颂章, 杨大来等. 不同浓度脂肪乳剂短时输注对术后病人脂代谢的影响(J). 中国临床营养杂志, 1997; 5: 183.
- 13 Lafeber HN. 早产婴儿应用 10% 和 20% 脂乳的全肠外营养时脂清除率的比较(J). Clin Nutrition, 1990; 9: 24.
- 14 李国伟, 蒋朱明. 新型脂肪乳剂(J). 普外临床, 1993; 8: 325.
- 15 朱明炜, 曹金铎, 王宇等. 中/长链脂肪乳注射液的研究(J). 中国临床营养杂志, 1999; 7: 158.
- 16 孟芮, 朱建章, 黄萍等. 含中链甘油三酯脂肪乳剂对新生儿代谢影响的研究(J). 中国实用儿科杂志, 1998; 13: 97.
- 17 DeMichele SJ, Karlsted MD, Bistrian BR, *et al.* Enteral nutrition with structured lipid, effect on protein metabolism in thermal injury. Am J Clin Nutr, 1989; 50: 1295.
- 18 Catherine J, Gollaher E, Scott Swenson, *et al.* Dietary fat level as determinant of protein-sparing actions of structured triglycerides. Nutrition, 1992; 8: 348.
- 19 孟芮, 吴圣楣, 张伟利等. 含中链甘油三酯脂肪乳剂的基础与临床研究进展(J). 中国临床营养杂志, 1996; 4: 122.
- 20 Matsumura M, Hatakeyama S, Koni L, *et al.* Correlation between serum carnitine level and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. Nephron, 1996; 72: 574.
- 21 章岚, 赵法仍, 郭俊生. 肉碱对血透患者营养状况的改善作用(J). 营养学报, 1998; 20: 290.
- 22 孟铭伦, 赵长海. 肉碱的生物学特性及临床应用(J). 中国临床营养杂志, 1999; 7: 178.
- 23 冯宇, 郭长江, 韦京豫等. 肉碱对不全饥饿大鼠脂肪利用的影响(J). 营养学报, 2000; 22: 59.
- 24 彭俊生, 王吉甫, 王顺. 精氨酸强化全肠外营养的免疫恢复作用研究(J). 中国临床营养杂志, 1997; 5: 112.
- 25 罗世成, 胡瑞祥, 章时彦等. 低热卡肠外营养对术后病人代谢反应的影响(J). 中国临床营养杂志, 1999; 7: 161.
- 26 齐玉梅, 靳继德, 张明. 单能源与双能源全营养液对急性肝衰竭大鼠氮代谢影响的比较(J). 营养学报, 2000; 22: 223.

收稿日期: 2002-04-08