

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

彭娜*, 吕飞, 郭秋霞*(华中科技大学同济医学院附属普爱医院/武汉市普爱医院消化内科, 武汉 430000)

中图分类号 R738.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0250-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.30

摘要 目的:比较结构脂肪乳和中/长链脂肪乳对肝癌患者肝切除术后营养支持的效果。方法:选取我院2013年1月—2016年3月原发性肝癌患者100例,按照随机数字表法分为对照组和试验组,各50例。对照组患者给予中/长链脂肪乳注射液(C6~24),试验组患者给予结构脂肪乳注射液(C6~24),剂量以等氮等热量原则计算,通过外周置入中心静脉导管输注,每日16~18 h,连续输注7 d。观察两组患者丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、前清蛋白(PAB)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TAG)、C反应蛋白(CRP)等指标水平,记录住院时间、并发症和不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗第5、7天,两组患者ALT、AST、TBIL水平均明显高于治疗前,但试验组患者ALT、AST、TBIL水平均明显低于对照组,且PAB水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗第5天,试验组患者TC、TAG、CRP水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组患者术后平均住院时间明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后的并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者在治疗过程中均未见明显不良反应发生。结论:结构脂肪乳较中/长链脂肪乳可减少肝癌患者肝切除术后的肝脏代谢负担,减轻机体的炎症反应,改善营养状况且安全性好。

关键词 原发性肝癌;结构脂肪乳;中链脂肪乳;长链脂肪乳;肝切除术;肠外营养

Efficacy Comparison of Structured Fat Emulsion and Medium/long Chain Fat Emulsion for Nutritional Support in Liver Carcinoma Patients after Hepatectomy

PENG Na, LYU Fei, GUO Qiuxia (Dept. of Gastroenterology, Pu'ai Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology/Wuhan Pu'ai Hospital, Wuhan 430000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the efficacy of structured fat emulsion and medium/long chain fat emulsion for nutritional support in liver carcinoma patients after hepatectomy. **METHODS:** 100 patients from our hospital during Jan. 2013 to Mar. 2016 with primary liver carcinoma were selected and divided into control group and observation group according to random number table, with 50 cases in each group. Control group was given Medium/long chain fat emulsion injection (C6-24), and trial group was given Structured fat emulsion injection (C6-24), by equal nitrogen and equal heat principles, via peripheral inserted central venous catheter, 16-18 h each day, for 7 d. The levels of ALT, AST, TBIL, PAB, ALB, TC, TAG, CRP were observed in 2 groups, and hospitalization time, complication and the occurrence of ADR were also recorded. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ($P>0.05$). On 5th, 7th day of treatment, the levels of ALT, AST and TBIL of 2 groups were significantly higher than before treatment, but the levels of ALT, AST and TBIL of trial groups were significantly lower than those of control group, and the level of PAB of trial group was significantly higher than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$); on 5th day of treatment, the levels of TC, TAG and CRP in trial group were significantly lower than in control group, with statistical significance ($P<0.05$). Average postoperative hospitalization time of trial group was significantly shorter than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of complication between 2 groups after surgery ($P>0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups during treatment. **CONCLUSIONS:** Compared to medium/long chain fat emulsion, structured fat emulsion can relieve the burden of liver metabolism and inflammation reaction, improve nutritional status in liver carcinoma patients after hepatectomy with good safety.

KEYWORDS Primary liver carcinoma; Structured fat emulsion; Medium chain fat emulsion; Long chain fat emulsion; Hepatectomy; Parenteral nutrition

原发性肝癌是全球高病死率恶性肿瘤之一,约75%的患者继发于乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染^[1];病毒感染导致肝炎后肝硬化,最终进展为肝癌。肝癌患者往往伴有肝功能受损和机体营养不良^[2]。肠外营养

(PN)支持疗法对肝癌患者术后恢复十分重要,脂肪乳剂可提供人体必需的脂肪酸和三酰甘油(TAG),维持人体脂肪组织的正常水平,防止肠外营养单用碳水化合物时引起的必需脂肪酸缺乏。其中,结构脂肪乳是将等摩尔数的中链脂肪乳和长链脂肪乳混合后,在一定条件下进行水解和酯化反应后形成的混合物,TAG中的脂肪酸以随机方式进行结构再酯化,其优点是可以避免物理混合的中链脂肪乳和长链脂肪乳代谢时的彼此干扰^[2]。本研

* 主治医师,硕士。研究方向:胃肠疾病。电话:027-68831686。E-mail: pengna9996@sina.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:消化系统疾病。电话:027-83831217。E-mail: guoqiuxia1200@sina.com

究比较了结构脂肪乳和中/长链脂肪乳对肝癌患者肝切除术后恢复的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《原发性肝癌外科治疗方法的选择》中原发性肝癌肝切除术适应证^[9]的患者;(2)经病理证实为原发性肝癌;(3)术后行PN支持治疗 ≥ 7 d。

排除标准:(1)脂肪代谢异常者;(2)糖尿病或其他代谢性疾病(如甲状腺功能亢进、肾上腺皮质功能异常等)者;(3)妊娠或哺乳期妇女。

表1 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别,例		年龄,岁	BMI, kg/m ²	肝切除术方式,例			肝门阻断方式,例			手术时间, min	术中输血量, mL	术中失血量, mL	病理类型,例		
		男	女			规则性肝切除	非规则性肝切除	选择性区域血流阻断法	Pringle法	无肝门血流阻断法	肝细胞癌				胆管细胞癌	肝细胞癌合并胆管细胞癌	
试验组	50	33	17	52.1±8.5	23.7±1.2	18	32	26	18	6	240±63	443.7±290.5	364.8±271.8	45	2	3	
对照组	50	30	20	55.7±7.3	23.9±1.7	22	28	23	20	7	250±43	514.0±243.5	408.6±228.7	46	2	2	
t		0.386	-1.791	-0.924	0.667				0.366		-1.426	-1.452	-1.486		0.211		
P		0.534	0.073	0.355	0.414				0.833		0.154	0.147	0.137		0.900		

对照组患者给予中/长链脂肪乳注射液(C6~24)(华瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20030608,规格:500 mL:大豆油25 g与中链甘油三酸酯25 g与卵磷脂3 g),试验组患者给予结构脂肪乳注射液(C6~24)(华瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20103082,规格:250 mL:结构TAG 50 g)。两组患者脂肪乳剂量以等氮等热量原则计算:中/长链脂肪乳注射液和结构脂肪乳注射液各5 mL,折算成热量分别为41.0 kJ(9.80 kcal)和40.8 kJ(9.75 kcal),再根据患者体质量以35 kcal/(kg·d)计算其所需热量对应的脂肪乳剂量,并依据需要添加电解质、微量元素、脂溶性和水溶性维生素等,配制成每袋3 L的PN液于术后第1天通过外周置入中心静脉导管(PICC)输注,每日16~18 h,连续输注7 d。

1.4 观察指标

(1)采集两组患者治疗前和治疗第5、7天的血液样本进行实验室检查:肝功能指标丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和总胆红素(TBIL);营养学指标

1.2 研究对象

选取我院2013年1月—2016年3月收治的原发性肝癌患者100例,按照随机数字表法分为对照组和试验组,各50例。两组患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、肝切除术方式、肝门阻断方式、手术时间、术中输血量、术中失血量、病理类型等临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

前清蛋白(PAB)和白蛋白(ALB);脂代谢指标总胆固醇(TC)和TAG;炎症反应指标C反应蛋白(CRP)。(2)记录两组患者住院时间。(3)记录两组患者并发症和不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以中位数表示,采用t检验;计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肝功能指标比较

治疗前,两组患者ALT、AST、TBIL水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后第5、7天,两组患者ALT、AST、TBIL水平均明显高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组患者ALT、AST、TBIL水平均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后肝功能指标比较见表2。

表2 两组患者治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of liver function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT, U/L			AST, U/L			TBIL, μ mol/L		
		治疗前	治疗第5天	治疗第7天	治疗前	治疗第5天	治疗第7天	治疗前	治疗第5天	治疗第7天
试验组	50	43.9±24.1	102.2±36.8**	52.6±32.4**	46.0±27.9	90.2±33.7**	52.2±27.0**	13.2±10.0	22.7±14.8**	22.5±13.4**
对照组	50	40.5±30.5	122.2±45.2*	67.8±38.6*	42.3±29.0	112.2±43.7*	68.2±37.7*	17.3±31.9	30.6±26.6*	28.5±15.5*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后营养学指标比较

治疗前,两组患者的PAB、ALB水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者治疗第5、7天与试验组患者治疗第5天时的PAB、ALB水平明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗第5、7天时试验组患者的PAB水平明显高于对照组同期,差异有统计学

意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后营养学指标比较见表3。

2.3 两组患者治疗前后脂代谢指标比较

治疗前,两组患者的TC、TAG水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者治疗第5天时的TAG水平明显高于治疗前,试验组患者治疗第5天时的

表3 两组患者治疗前后营养学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of nutrition indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PAB,mg/L			ALB,g/L		
		治疗前	治疗第5天	治疗第7天	治疗前	治疗第5天	治疗第7天
试验组	50	232.4±21.3	211.8±15.4**	232.5±17.9*	38.7±4.8	32.8±5.7*	36.7±4.5
对照组	50	236.1±23.1	202.3±14.8*	216.2±17.4*	39.8±4.1	31.4±4.4*	34.8±3.8*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note:vs. before treatment, * $P<0.05$;vs. control group, ** $P<0.05$

TC水平和治疗第7天时的TC、TAG水平均明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗第5天时试验组的TC、TAG水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后脂代谢指标比较见表4。

表4 两组患者治疗前后脂代谢指标比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab 4 Comparison of lipid metabolism indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	TC			TAG		
		治疗前	治疗第5天	治疗第7天	治疗前	治疗第5天	治疗第7天
试验组	50	4.8±1.4	4.1±1.0**	3.9±0.9*	1.4±0.6	1.5±0.4*	1.0±0.3*
对照组	50	4.7±1.3	5.1±1.3	4.3±1.0	1.2±0.3	1.7±0.5*	1.1±0.4

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note:vs. before treatment, * $P<0.05$;vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后炎症指标比较

治疗前,两组患者CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗第5、7天时,两组患者CRP水平均明显升高,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗第5天,试验组患者CRP水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后炎症指标比较见表5。

表5 两组患者治疗前后炎症指标比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

Tab 5 Comparison of inflammation index between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	n	CRP		
		治疗前	治疗第5天	治疗第7天
试验组	50	0.70±0.13	10.6±4.6**	9.4±2.5*
对照组	50	0.68±0.21	13.4±4.9*	10.1±2.5*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note:vs. before treatment, * $P<0.05$;vs. control group, ** $P<0.05$

2.5 两组患者住院时间比较

试验组患者术后平均住院时间为(9.9±1.1)d,明显短于对照组[(10.5±1.5)d],差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.6 两组患者并发症比较

两组患者术后的并发症主要为胸腔积液、腹腔积液、胆漏、切口愈合不良、胸腔感染和PICC感染,组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表6。

2.7 不良反应

两组患者在治疗过程中均未见明显的药品不良反应发生。

表6 两组患者并发症比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of complication between 2 groups [case(%)]

组别	n	胸腔积液	腹腔积液	胆漏	切口愈合不良	胸腔感染	PICC感染
试验组	50	28(56.0)	16(32.0)	2(4.0)	2(4.0)	1(2.0)	1(2.0)
对照组	50	26(52.0)	16(32.0)	2(4.0)	2(4.0)	2(4.0)	2(4.0)

3 讨论

全球每年肝癌新发病例超过50万例,其中一半以上发生在我国^[4],肝癌患者普遍存在蛋白质-营养不良综合征^[5]。手术仍是原发性肝癌最有效的治疗方法,但肝切除术后患者处于应激状态,分解、代谢明显增加,进一步加重了患者机体的营养不良,严重影响术后的恢复^[6-7]。PN支持治疗可以有效减轻患者术后的负氮平衡,对维持机体重要器官功能、减少术后并发症、改善预后具有重要意义。

脂肪乳剂是PN混合液中的重要组成部分,占非氮热量的50%,同时能提供人体必需脂肪酸。目前,脂肪乳剂广泛应用于术后患者PN支持治疗。传统的长链脂肪乳富含饱和脂肪酸,有促进炎症的风险^[8]。中链脂肪乳不依赖肉毒碱系统转运,可以减轻肝负担,但不含必需脂肪酸,故需联合长链脂肪乳使用^[9]。物理混合的中/长链脂肪乳中,中链脂肪乳和长链脂肪乳各占50%,由于两者代谢速率不同,故有可能增加肝负担^[10]。结构脂肪乳是中链脂肪乳和长链脂肪乳在同一甘油骨架上进行结构重组而成的制剂,其脂肪酸以随机方式进行再酯化,使中链脂肪乳占比增至64%,代谢途径多,代谢迅速且平稳^[11]。结构脂肪乳因其结构特征,不易在血浆中蓄积,与物理混合的中/长链脂肪乳比较,对减轻患者肝负担、控制体内炎症环境更具优势^[12]。Zhou Y等^[13]的研究显示,肝癌患者术后给予结构脂肪乳可加速其ALT水平下降。但Wu GH等^[14]的研究不支持结构脂肪乳具有促进肝癌或危重症患者术后ALT水平下降的作用。

本研究通过比较给予结构脂肪乳和中/长链脂肪乳治疗的两组肝癌患者的疗效,结果显示术后肝功能指标ALT、AST和TBIL水平明显升高,但试验组较对照组低,且下降得更快,可见结构脂肪乳能减轻肝脏的代谢负担,对肝影响较小,与周径等^[15]的研究结果一致。肝合成的PAB和ALB是反映机体蛋白质代谢水平的客观指标,其半衰期分别为2~3d和20d,因此PAB是评估机体蛋白质代谢和营养状态的灵敏指标^[16]。本研究结果显示,PN支持治疗第5、7天,试验组患者的PAB均明显高于对照组,考虑可能与结构脂肪乳在体内水解较快、供能更加迅速有关,可见结构脂肪乳在蛋白质代谢方面较中/长链脂肪乳更具优势。

结构脂肪乳中脂肪酸以随机方式进行结构再酯化,理论上可避免中链脂肪乳和长链脂肪乳两种脂肪乳代谢的相互干扰,减少肝负担和脂肪酸堆积^[17]。本研究中

试验组患者接受PN支持治疗第5天的TC、TAG均显著低于对照组,考虑与结构脂肪乳的清除、代谢速率更快有关,与Wanten GJ等^[18]的研究结果相符。

两组患者因应激反应,术后均处于高分解代谢状态,CRP水平明显增高。试验组患者在治疗第5天的CRP水平明显低于对照组,可见结构脂肪乳能够阻止患者机体炎症介质的进一步释放,维持体内代谢平衡。试验组患者术后住院时间短于对照组,提示应用结构脂肪乳能改善原发性肝癌肝切除术患者的营养状况。此外,本研究显示术后胸腔积液、腹腔积液、胆漏、切口愈合不良、胸腔感染和PICC感染等并发症发生率组间比较差异无统计学意义,表明使用结构脂肪乳在改善患者肝功能、抑制炎症反应的同时,并不会增加并发症的发生风险。

综上所述,结构脂肪乳较中/长链脂肪乳可减少肝癌患者肝切除术后的肝脏代谢负担,减轻机体的炎症反应,改善营养状况,且安全性好。但是,本研究存在的不足之处在于样本较小,且为单中心研究,故所得结论有待大样本、多中心的后续试验进一步验证。

参考文献

[1] Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(8): 448-458.

[2] Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis[J]. *Nutrition*, 2001, 17(6): 445-450.

[3] 中华外科学分会肝脏外科学组.原发性肝癌外科治疗方法的选择[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2001, 7(11): 329-330.

[4] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10-29.

[5] Yamada K, Suda T, Komoro YS, et al. Low fat intake is associated with pathological manifestations and poor recovery in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Nutr J*, 2012, 12(1): 1-10.

[6] 樊嘉,王征.原发性肝癌的手术切除[J]. *中华外科杂志*, 2010, 48(3): 167-168.

[7] Seguin P, Locher C, Boudjema K, et al. Effect of a perioperative nutritional supplementation with oral impact[®] in patients undergoing hepatic surgery for liver cancer: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study[J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(3): 1-9.

[8] Wu MH, Wang MY, Yang CY, et al. Randomized clinical trial of new intravenous lipid (SMOFlipid 20%) versus

medium-chain tri-glycerides/long-chain triglycerides in adult patients undergoing gastrointestinal surgery[J]. *JPEN*, 2014, 38(7): 800-808.

[9] Wanten G, van Emst-De Vries S, Naber T, et al. Nutritional lipid emulsions modulate cell signaling and activation of human neutrophils[J]. *J Lipid Res*, 2001, 42(3): 428-436.

[10] Wanten GJ, Naber AH. Human neutrophil membrane fluidity after exposure to structurally different lipid emulsions[J]. *JPEN*, 2001, 25(6): 352-355.

[11] Piper SN, Röhm KD, Boldt J, et al. Hepatocellular integrity in patients requiring parenteral nutrition: comparison of structured MCT/LCT vs. a standard MCT/LCT emulsion and a LCT emulsion[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2008, 25(7): 557-565.

[12] Pulgrbs C, Sanchez J, Chacn P, et al. Evolution of lipid profile, liver function, and pattern of plasma fatty acids according to the type of lipid emulsion administered in parenteral nutrition in the early postoperative period after digestive surgery[J]. *JPEN*, 2009, 33(5): 501-512.

[13] Zhou Y, Wu XT, Li N, et al. Structured triglyceride for parenteral nutrition: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2006, 15(3): 406-411.

[14] 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*, 2016, doi: 10.1016/j.clnu.2016.01.004.

[15] 周径, 龚卫东, 许戈良, 等. 不同结构的中/长链脂肪乳在肝癌肝切除术后营养支持中的应用[J]. *中华普通外科杂志*, 2011, 26(12): 1051-1052.

[16] Bae HJ, Lee HJ, Han DS, et al. Pre-albumin levels as a useful marker for predicting infectious complications after gastric surgery[J]. *Gastrointest Surg*, 2011, 15(12): 2136-2144.

[17] Cao YQ, Feng WM. Application of structured triglyceride in alleviating treatment of malignant obstructive jaundice[J]. *Parenter Enteral Nutr*, 2014, 21(2): 87-90.

[18] Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(5): 1171-1184.

(收稿日期:2016-04-25 修回日期:2016-11-11)

(编辑:陶婷婷)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊, 欢迎投稿、订阅