

早产儿应用多种油脂肪乳的非特异性炎症、肝功、凝血功能指标分析

顾兆丹¹, 王永芹^{2*}, 刘 茜², 张 潇², 桑玉童², 杜玥瑾²

¹潍坊医学院, 山东 潍坊

²潍坊医学院附属医院儿科, 山东 潍坊

收稿日期: 2022年2月11日; 录用日期: 2022年3月4日; 发布日期: 2022年3月15日

摘 要

目的: 比较早产儿应用多种油脂肪乳(SMOF)与中长链脂肪乳(MCT/LCT)的非特异性炎症、肝功、凝血功能指标, 以指导临床应用。方法: 回顾性纳入2020年1月1日至2021年9月30日收治的41例早产儿为研究对象, 入院时日龄 ≤ 24 h, 接受胃肠外营养时间 ≥ 10 d。根据应用的脂肪乳剂种类, 分为SMOF组(n = 20)和MCT/LCT组(n = 21), 比较两组患儿间非特异性炎症指标、肝功、凝血功能指标变化。结果: 非特异性炎症指标比较, SMOF组的WBC数值下降较MCT/LCT组明显, 差异具有统计学意义; 肝功能指标比较, SMOF组TBIL数值上升较MCT/LCT组幅度小, 差异具有统计学意义; 凝血功能指标比较, SMOF组与MCT/LCT组的PT数值存在差异, 差异具有统计学意义。结论: SMOF应用于早产儿, 具有抗炎、保护肝功能的优势, 且对凝血功能影响不大, 安全性更高, 值得使用推广。

关键词

早产儿, 脂肪乳剂, 肠外营养, 非特异性炎症指标, 肝功, 凝血功能

Analysis of Non-Specific Inflammation, Liver Function, and Coagulation Function Indexes of Premature Infants Using Various Oil and Fat Emulsions

Zhaodan Gu¹, Yongqin Wang^{2*}, Qian Liu², Xiao Zhang², Yutong Sang², Yuejin Du²

*通讯作者。

文章引用: 顾兆丹, 王永芹, 刘茜, 张潇, 桑玉童, 杜玥瑾. 早产儿应用多种油脂肪乳的非特异性炎症、肝功、凝血功能指标分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1776-1782. DOI: 10.12677/acm.2022.123255

¹Weifang Medical University, Weifang Shandong

²Department of Neonatology, The Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang Shandong

Received: Feb. 11th, 2022; accepted: Mar. 4th, 2022; published: Mar. 15th, 2022

Abstract

Objective: To compare the non-specific inflammation, liver function and coagulation function indexes of SMOF and MCT/LCT in preterm infants to guide clinical application. **Methods:** The 41 premature infants admitted from January 1, 2020 to September 30, 2021 were retrospectively included as the research objects. The age at admission was ≤ 24 h and the duration of parenteral nutrition was ≥ 10 d. According to the types of fat emulsion received, the preterm infants were divided into two groups: SMOF group (n = 20) and MCT/LCT group (n = 21). Compare the indicator changes of non-specific inflammation indexes, liver function, and coagulation function between the two groups. **Results:** In the comparison of non-specific inflammation indexes, the WBC value of the SMOF group decreased significantly than that of the MCT/LCT group, and the difference was statistically significant; in the comparison of liver function indexes, the TBIL value of the SMOF group decreased significantly than that of the MCT/LCT group, and the difference was statistically significant. In the comparison of coagulation function indexes, the PT values of SMOF group and MCT/LCT group are different, and the difference is statistically significant. **Conclusion:** The use of SMOF in premature infants has the advantages of anti-inflammatory and protecting liver function, and has little effect on blood coagulation function, so it has higher safety. It is worthy of promotion.

Keywords

Premature Infants, Fat Emulsion, Parenteral Nutrition, Non-Specific Inflammation Indicators, Liver Function, Coagulation Function

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

随着新生儿医学的发展,早产儿救治水平逐步提高。肠外营养(Parenteral Nutrition, PN)的应用使早产儿在无法耐受肠内营养的情况下获得暂时的营养支持,有利于提高早产儿存活率、改善预后。脂肪乳剂是主要的供能物质,同时提供必需脂肪酸(Essential Fatty Acid, EFA),亦是PN的重要组成部分,临床中合理的选择和使用脂肪乳剂对新生儿尤其是早产儿具有非常重要的作用。目前应用最多的脂肪乳剂主要成分为大豆油,其含有植物甾醇、 ω -6 脂肪酸,研究表明这两种成分有促炎作用,同时具有损伤内皮细胞、抑制免疫功能、促进血小板凝集等作用,同时是引起胃肠外营养相关胆汁淤积的原因之一[1]。近年来,多种油脂肪乳(soybean, medium-chain triglyceride, olive, and fish oils, SMOF)作为一种新型脂肪乳,因其富含 ω -3 脂肪酸和 α -生育酚,有助于阻断过度炎症反应,保护肝功能而越来越多应用于临床[2]。本研究通过分析早产儿应用SMOF和中长链脂肪乳(medium and long chain triglycerides, MCT/LCT)前后的非特异性炎症、肝功、凝血功能指标变化,以分析判断SMOF在早产儿应用中的安全性,从而指导临床应用。

2. 资料和方法

2.1. 资料来源

回顾性纳入潍坊医学院附属医院 NICU 自 2020 年 1 月 1 日至 2021 年 9 月 30 日收治患儿为研究对象, 要求入院日龄 ≤ 24 h, 接受胃肠外营养时间 ≥ 10 d, 胎龄 < 37 周。

2.2. 分组标准

根据住院的不同时间段分为两组: 2020 年 1 月 1 日至 2020 年 10 月 31 日住院期间应用 MCT/LCT 的早产儿为 MCT/LCT 组, 2020 年 11 月 1 日至 2021 年 9 月 30 日应用 SMOF 的早产儿为 SMOF 组。两种脂肪乳所含具体成分见表 1。排除标准: 1) 早发型败血症; 2) 先天性遗传代谢性疾病及严重的先天畸形者。

Table 1. Two kinds of fat emulsion composition table

表 1. 两种脂肪乳剂成分表

成分	多种油脂脂肪乳(C6~C24)	中长链脂肪乳剂(C8~C24)
大豆油(g/100mL)	6	10
中链甘油三酸酯(g/100mL)	6	10
橄榄油(g/100mL)	5	-
鱼油(g/100mL)	3	-
卵磷脂(g/100mL)	1.2	1.2
甘油(g/100mL)	2.5	2.5
a-生育酚(mg/L)	20	11
能量(kcal/100mL)	200	190.8

2.3. 营养方案

根据 2013 年《中国新生儿营养支持临床应用指南》制定此营养方案: NICU 肠外营养配方包括葡萄糖、微量元素、小儿复方氨基酸、小儿多种维生素、脂肪乳剂。糖速从 4~6 mg/(kg·min) 开始, 根据血糖水平调整糖速, 最快至 11~14 mg/(kg·min)。氨基酸从 1.5~2.5 g/(kg·d) 开始, 逐步增加至 3.5~4.0 g/(kg·d)。脂肪乳剂从 0.5 g/(kg·d) 开始, 逐步增加至 3 g/(kg·d)。随着奶量增加, 肠外营养量相应减少, 喂养量为 150 mL/(kg·d) 达足量喂养, 母乳不足者, 添加早产儿配方奶喂养。

2.4. 观察指标

回顾性查阅患儿住院病历, 收集病史、检查结果等资料。包括: 1) 一般情况: 性别、出生胎龄、出生体重、Apgar 评分、分娩方式、胎膜早破史、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压。2) 收集实验检查结果: 分别在使用脂肪乳前(入院第 1 天, 即 Day 1)和使用脂肪乳 10 天后(入院第 11 天, 即 Day 11, 停用脂肪乳 4~6 h 后)采静脉血。非特异性炎症指标: 白细胞(WBC)、中性粒细胞百分比(N%)、淋巴细胞百分比(L%)、血小板(PLT)、全程 C 反应蛋白(FR-CRP)、血清淀粉样蛋白 A (SAA)、降钙素原(PCT)。肝功能: 谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆汁酸(TBA)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)。凝血功能: 凝血酶原时间(PT-sec)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-Dimer)。

2.5. 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料

本研究共有 41 例早产儿符合纳入标准,其中 SMOF 组 20 例, MCT/LCT 组 21 例。两组间的性别、出生胎龄、出生体重、Apgar 评分、分娩方式、胎膜早破病史、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压的差异均无统计学意义。见表 2。

Table 2. Comparison of the general conditions of the two groups of patients

表 2. 两组患儿一般情况比较

项目	SMOF 组 (n = 20)	MCT/LCT 组 (n = 21)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女, 例)	9/11	12/9	0.605	0.437
出生胎龄 ^a	31.5 \pm 1.8	31.4 \pm 1.7	0.154	0.878
出生体重 ^b	1587 \pm 466	1533 \pm 467	0.154	0.714
Apgar 评分 ^c 1 分钟	8.57 \pm 1.86	9.07 \pm 1.73	-0.734	0.469
Apgar 评分 ^c 5 分钟	9.21 \pm 1.88	9.71 \pm 0.61	-0.943	0.355
剖宫产[例(%)]	11 (55)	12 (57)	0.019	0.890
胎膜早破[例(%)]	4 (20)	4 (19)	-	1.000*
妊娠期糖尿病[例(%)]	4 (20)	5 (23)	-	1.000*
妊娠期高血压[例(%)]	2 (10)	3 (14)	-	1.000*
双胎[例(%)]	2 (10)	5 (23)	-	0.410*

注: *示采用 Fisher 确切概率法; a 表示($\bar{x} \pm s$, 周); b 表示($\bar{x} \pm s$, g); c 表示($\bar{x} \pm s$, 分)。

3.2. 两组患儿非特异性炎症指标比较

SMOF 组应用脂肪乳前和应用脂肪乳 10 天后的 WBC 数值分别是 $(14.39 \pm 5.07) \times 10^9/L$ 和 $(8.78 \pm 2.42) \times 10^9/L$, MCT/LCT 组应用脂肪乳前和应用脂肪乳 10 天后的 WBC 数值分别是 $(11.61 \pm 5.06) \times 10^9/L$ 和 $(11.85 \pm 2.66) \times 10^9/L$, SMOF 组的 WBC 数值下降较 MCT/LCT 组明显,差异具有统计学意义($P = 0.000$); 两组的 N%、L%、PLT、FR-CRP、SAA、PCT 数值在使用脂肪乳前和使用脂肪乳 10 天后的差异没有统计学意义。见表 3。

3.3. 两组患儿肝功能指标比较

SMOF 组应用脂肪乳前和应用脂肪乳 10 天后的 TBIL 数值分别是 $(51.66 \pm 20.59) \mu\text{mol/L}$ 和 $(80.83 \pm 43.71) \mu\text{mol/L}$, MCT/LCT 组应用脂肪乳前和应用脂肪乳 10 天后的 TBIL 数值分别是 $(50.47 \pm 17.91) \mu\text{mol/L}$ 和 $(132.95 \pm 38.56) \mu\text{mol/L}$, SMOF 组的 TBIL 上升较 MCT/LCT 组幅度小,差异具有统计学意义($P = 0.000$); 两组的 ALT、AST、TBA、ALB 数值在使用脂肪乳前和使用脂肪乳 10 天后的差异没有统计学意义。见表 4。

Table 3. Comparison of non-specific inflammatory indexes in two groups of premature infants before and on the 11th day after using fat emulsion ($\bar{x} \pm s$)**表 3.** 两组使用脂肪乳前、第 11 天的非特异性炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

		WBC ($\times 10^9/L$)	N%	L%	PLT ($\times 10^9/L$)	FR-CRP (mg/L)	SAA (mg/L)	PCT (ng/mL)
Day 1	SMOF	14.39 \pm 5.07	37.16 \pm 11.20	50.36 \pm 11.91	258.05 \pm 55.68	0.44 \pm 0.43	3.54 \pm 2.16	0.23 \pm 0.11
	MCT/LCT	11.61 \pm 5.06	38.30 \pm 10.68	47.38 \pm 11.20	247.00 \pm 53.81	0.72 \pm 0.94	3.73 \pm 1.70	0.18 \pm 0.13
	<i>t</i> 值	1.754	-0.333	0.825	0.646	-1.179	-0.316	1.347
	<i>P</i> 值	0.087	0.741	0.414	0.522	0.245	0.754	0.186
Day 11	SMOF	8.78 \pm 2.42	44.95 \pm 10.41	38.58 \pm 8.94	364.10 \pm 113.44	1.31 \pm 1.65	4.63 \pm 2.56	0.18 \pm 0.07
	MCT/LCT	11.85 \pm 2.66	39.36 \pm 9.47	43.89 \pm 10.05	376.38 \pm 85.03	0.62 \pm 0.63	4.65 \pm 2.09	0.17 \pm 0.15
	<i>t</i> 值	-3.850	1.798	-1.784	-0.393	1.778	-0.034	0.100
	<i>P</i> 值	0.000	0.080	0.082	0.696	0.083	0.973	0.920

Table 4. Comparison of some biochemical indexes of two groups of premature infants before and on the 11th day after using fat emulsion ($\bar{x} \pm s$)**表 4.** 两组使用脂肪乳前、第 11 天的部分生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

		ALT (U/L)	AST (U/L)	TBA (μ mol/L)	ALB (g/L)	TBIL (μ mol/L)
Day 1	SMOF	5.25 \pm 2.15	45.17 \pm 22.04	7.52 \pm 2.68	30.22 \pm 4.98	51.66 \pm 20.59
	MCT/LCT	5.34 \pm 1.99	36.99 \pm 16.42	8.03 \pm 2.74	32.04 \pm 2.63	50.47 \pm 17.91
	<i>t</i> 值	-0.143	1.353	-0.605	-1.457	0.197
	<i>P</i> 值	0.887	0.184	0.549	0.156	0.845
Day 11	SMOF	7.30 \pm 4.16	26.71 \pm 15.78	20.41 \pm 15.57	32.33 \pm 5.34	80.83 \pm 43.71
	MCT/LCT	6.80 \pm 3.96	24.60 \pm 4.52	15.18 \pm 8.76	33.16 \pm 3.31	132.95 \pm 38.56
	<i>t</i> 值	0.390	0.577	1.332	-0.599	-4.054
	<i>P</i> 值	0.699	0.570	0.191	0.553	0.000

3.4. 两组患儿凝血功能指标比较

SMOF 组应用脂肪乳前和应用脂肪乳 10 天后的 PT 数值分别是(15.62 \pm 3.59) s 和(17.10 \pm 2.32) s, MCT/LCT 组应用脂肪乳前和应用脂肪乳 10 天后的 PT 数值分别是(15.40 \pm 3.50) s 和(14.92 \pm 2.35) s, SMOF 组的 PT 数值变化较 MCT/LCT 组幅度大, 差异具有统计学意义($P = 0.005$); 两组的 APTT、FIB、TT、D-Dimer 数值在使用脂肪乳前和使用脂肪乳 10 天后的差异没有统计学意义。见表 5。

Table 5. Comparison of coagulation function indexes of two groups of premature infants before and on the 11th day after using fat emulsion ($\bar{x} \pm s$)**表 5.** 两组使用脂肪乳前、第 11 天的凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

		PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	TT (s)	D-Dimer (mg/L)
Day 1	SMOF	15.62 \pm 3.59	41.20 \pm 8.63	2.48 \pm 1.43	21.47 \pm 2.29	1.77 \pm 1.24
	MCT/LCT	15.40 \pm 3.50	45.82 \pm 9.26	1.85 \pm 0.53	19.93 \pm 3.75	2.02 \pm 1.41
	<i>t</i> 值	0.203	-1.651	1.833	1.577	-0.588
	<i>P</i> 值	0.840	0.107	0.079	0.123	0.560

Continued

	SMOF	17.10 ± 2.32	44.27 ± 11.92	2.44 ± 0.83	21.88 ± 4.34	1.73 ± 0.96
	MCT/LCT	14.92 ± 2.35	45.87 ± 8.58	2.24 ± 0.57	21.45 ± 4.31	2.79 ± 3.38
Day 11	<i>t</i> 值	2.978	-0.495	0.862	0.312	-1.337
	<i>P</i> 值	0.005	0.623	0.394	0.756	0.189

4. 讨论

早产儿因胃肠道发育不成熟, 达到全肠内营养需要较长时间, 因此肠外营养至关重要。脂肪乳是肠外营养的重要组成部分, 大豆油脂肪乳因其富含 ω -6 脂肪酸, 能介导炎症反应和参与止血等过程, 最终加重了炎症反应。SMOF 作为一种新型的混合型脂肪乳剂, 由中链三酰甘油(30%)、大豆油(30%)、橄榄油(25%)、鱼油(15%)及维生素 E 等抗氧化剂组成, 弥补了传统脂肪乳的不足。国内有关早产儿应用 SMOF 的报道很少[3] [4]。

富含 ω -3 多不饱和脂肪酸(ω -3PUFA)的鱼油具有抗炎作用。Cotogni 等[5]认为 ω -3PUFA 是抵抗炎症反应中的关键介质。Hagi 等[6]认为 ω -3PUFA 能改变磷脂脂肪酸构成, 改变细胞膜上相应酶、受体或通道的功能, 从而抵抗炎症反应。Wang 等[7]认为 ω -3PUFA 能够影响相关介质的基因表达及信号传导, 从而抑制相关促炎介质产生。Hao 等[8]的研究证明 ω -3PUFA 可以竞争性阻碍巨噬细胞的促炎因子的释放。对于早产儿来说, 随着日龄增加, 白细胞有生理性下降过程, 本研究发现, 应用 MCT/LCT 10 天后, 白细胞较出生时无明显变化, 而应用 SMOF 10 天后, 白细胞较出生时下降, 两组白细胞数值变化的差异具有统计学意义($P = 0.000$), SMOF 组白细胞变化符合早产儿变化规律, 故而说明含有部分鱼油的多种油脂肪乳具有抗炎作用, 更适合早产儿使用。

富含 ω -3PUFA 的鱼油具有保肝作用。 ω -3PUFA 主要为二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA), EPA 和 DHA 通过与炎症相关受体结合, 抑制炎症反应, 增强免疫力, 减少感染[9] [10]; 同时 EPA 和 DHA 能够为肠道粘膜提供营养底物, 改善肠道血流供应, 减轻肠道屏障损害, 从而减少胆汁酸和胆红素肠肝循环, 这可能是鱼油发挥保肝作用的机制。研究已证实肠外营养相关性肝病(PNALD)的主要原因与长期应用含 ω -6 脂肪酸的大豆油脂肪乳剂有关[11] [12]。而最新的一些研究提示[13], 通过使用鱼油脂肪乳剂代替大豆油脂肪乳剂可以逆转 PNALD。Gura 等[14]发现鱼油脂肪乳有逆转胃肠外营养相关性胆汁淤积症(PNAC)的作用。本研究两组患儿均有高胆汁酸血症存在, 但未发生 PNAC, 并且 TBA 的变化差异无统计学意义, 这可能与本研究样本少且胃肠外营养时间短有关。另外本研究发现, 应用含有鱼油的 SMOF 进行肠外营养支持 10 天后的 TBIL 数值上升较 MCT/LCT 组幅度小, 差异具有统计学意义($P = 0.000$), 这可能与 EPA 和 DHA 能减轻胆红素肠肝循环有关, 间接证明了含有鱼油成分的多种油的保肝作用[15] [16]。

有研究提出单用鱼油脂肪乳可能诱发凝血功能障碍[17], 因为 ω -3 脂肪酸可影响凝血因子合成及血小板聚集, 但目前尚无确切证据证明其会导致有临床意义的出血症状[18], 本研究发现 SMOF 组与 MCT/LCT 组的 PT 数值存在差异, 差异具有统计学意义, 但两组数值均在正常范围内, 所以本实验认为虽然多种油脂肪乳中包含鱼油, 但鱼油含量低, 不会诱发凝血功能障碍, 这说明多种油脂肪乳比鱼油脂肪乳更适合早产儿, 更安全, 这与 Torgalkar R [19]等的研究相一致。

综上, 本研究结果表明 SMOF 在抵抗炎症反应、保护肝功能方面更有优势, 并且不会诱发凝血功能障碍, 在早产儿中应用安全性更高, 具有推广意义。

参考文献

- [1] 林慧佳, 沈晓霞, 倪映华, 马晓路, 施丽萍, 杜立中. 多种油脂脂肪乳在超低出生体重儿中应用的疗效分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(3): 229-235.
- [2] 杨冠聪, 朱江华, 赵颖, 俞盛兰. 添加多种油脂脂肪乳在早产儿全静脉营养中的价值和安全性研究[J]. 中国实用医药, 2020, 15(29): 17-19.
- [3] 黄柳芳, 王楠, 张天, 颜伟慧, 陆丽娜, 陶怡菁, 等. 鱼油脂肪乳剂和中长链脂肪乳剂对肠衰竭相关肝损害患儿肝功能的影响研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(9): 752-756.
- [4] 张田, 王学阳, 倪倩, 任佚, 封宇飞. 新型多种油脂脂肪乳注射液在早产儿肠外营养支持中的系统评价[J]. 中华临床营养杂志, 2018, 26(6): 354-360.
- [5] Cotogni, P., Muzio, G., Trombetta, A., Ranieri, V.M. and Canuto, R.A. (2011) Impact of the Omega-3 to Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Ratio on Cytokine Release in Human Alveolar Cells. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **35**, 114-121. <https://doi.org/10.1177/0148607110372392>
- [6] Hagi, A., Nakayama, M., Shinzaki, W., Haji, S. and Ohyanagi, H. (2010) Effects of the Omega-6: Omega-3 Fatty Acid Ratio of Fat Emulsions on the Fatty Acid Composition in Cell Membranes and the Anti-Inflammatory Action. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **34**, 263-270. <https://doi.org/10.1177/0148607109357625>
- [7] Wang, J., Yu, J.C., Kang, W.M. and Ma, Z.Q. (2012) Superiority of a Fish Oil-Enriched Emulsion to Medium-Chain Triacylglycerols/Long-Chain Triacylglycerols in Gastrointestinal Surgery Patients: A Randomized Clinical Trial. *Nutrition*, **28**, 623-629. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.004>
- [8] Hao, W., Wong, O.Y., Liu, X., Lee, P., Chen, Y. and Wong, K.K. (2010) ω -3 Fatty Acids Suppress Inflammatory Cytokine Production by Macrophages and Hepatocytes. *Journal of Pediatric Surgery*, **45**, 2412-2418. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.08.044>
- [9] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [10] Kasirer, Y., Bin-Nun, A., Raveh, A., Schorrs, I., Mimouni, F.B. and Hammerman, C. (2019) SMOFLipid Protects Preterm Neonates against Perinatal Nutrition-Associated Cholestasis. *American Journal of Perinatology*, **36**, 1382-1386. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676977>
- [11] 王陈红, 施丽萍, 吴秀静, 陈正, 罗芳. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的临床特征[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(3): 199-202.
- [12] Repa, A., Binder, C., Thanhaeuser, M., Kreissl, A., Pablik, E., Huber-Dangl, M., et al. (2018) A Mixed Lipid Emulsion for Prevention of Parenteral Nutrition Associated Cholestasis in Extremely Low Birth Weight Infants: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Pediatrics*, **194**, 87-93.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.012>
- [13] 潘敦, 陈辉, 李良庆. 多种油脂脂肪乳在胃肠外科重症患者术后肠外营养中的应用[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(9): 1312-1315.
- [14] Gura, K.M., Lee, S., Valim, C., Zhou, J., Kim, S., Modi, B.P., et al. (2008) Safety and Efficacy of a Fishoil-Based Fat Emulsion in the Treatment of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. *Pediatrics*, **121**, e678-e686. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2248>
- [15] Kelly, D.A. (2010) Preventing Parenteral Nutrition Liver Disease. *Early Human Development*, **86**, 683-687. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.08.012>
- [16] Ng, K., Stoll, B., Chacko, S., Saenz de Pipaon, M., Lauridsen, C., Gray, M., et al. (2016) Vitamin E in New-Generation Lipid Emulsions Protects against Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Parenteral Nutrition-Fed Preterm Pigs. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **40**, 656-671. <https://doi.org/10.1177/0148607114567900>
- [17] Nandivada, P., Fell, G.L., Gura, K.M. and Puder, M. (2016) Lipid Emulsions in the Treatment and Prevention of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Infants And Children. *American Journal of Clinical Nutrition*, **103**, 629S-634S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103986>
- [18] Turner, J.M., Field, C.J., Goruk, S., Wizzard, P., Dicken, B.J., Bruce, A., et al. (2016) Platelet Arachidonic Acid Deficiency May Contribute to Abnormal Platelet Function during Parenteral Fish Oil Monotherapy in a Piglet Model. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **40**, 587-591. <https://doi.org/10.1177/0148607114568670>
- [19] Torgalkar, R., Dave, S., Shah, J., Ostad, N., Kotsopoulos, K., Unger, S., et al. (2019) Multi-Component Lipid Emulsion vs Soy-Based Lipid Emulsion for Very Low Birth Weight Preterm Neonates: A Pre-Post Comparative Study. *Journal of Perinatology*, **39**, 1118-1124. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0425-7>