

## 研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.08.010

# 多种油脂肪乳致新生儿乳酸酸中毒和（或）血小板减少两例并文献复习

林娟 施欣 刘利婷 谭茵莉 韦锦焕 唐新意

**【摘要】** 目的 分析多种油脂肪乳（SMOF）诱发的新生儿乳酸酸中毒、血小板减少的临床特点，提高临床医师对该药不良反应的认识水平。方法 分析在使用静脉多种油脂肪乳大于2周时出现乳酸酸中毒和（或）血小板减少的2例男性新生儿的临床资料，并以“新生儿”“多种油脂肪乳”“乳酸酸中毒”“血小板减少”（包括中英文）为检索词，对以下数据库的相关文献进行检索：PubMed、中国生物医学文献服务系统（SinoMed）、CNKI、万方数据知识服务平台、中华医学期刊全文数据库，收集并分析检索到的病例资料。结果 2例患儿停用SMOF后血乳酸水平、血小板计数恢复正常，酸中毒被纠正。检索文献收集到脂肪乳注射液导致脂肪超载综合征病例8例，其中1例使用SMOF，均于停用静脉脂肪乳后好转，其中4例同时予换血治疗。结论 SMOF可致新生儿乳酸酸中毒和（或）血小板减少，临床医师应注意提高对其不良反应的认识水平，降低误诊率与误治率。

**【关键词】** 新生儿；多种油脂肪乳；乳酸酸中毒；血小板减少

**Neonatal lactic acidosis and/or thrombocytopenia caused by multi-oil fat emulsion injection: two cases report and literature review** Lin Juan<sup>△</sup>, Shi Xin, Liu Liting, Tan Yinli, Wei Jinhuan, Tang Xinyi.<sup>△</sup> Department of Pediatrics, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Tang Xinyi, E-mail: tangxinyi@mail.sysu.edu.cn; Wei Jinhuan, E-mail: weijh23@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical characteristics of neonatal lactic acidosis and thrombocytopenia induced by multi-oil fat emulsions (SMOF), aiming to deepen clinicians' understanding of adverse reactions to this drug. **Methods** Clinical data of two male neonates who suffered from lactic acidosis and/or thrombocytopenia after using intravenous SMOF for more than two weeks were analyzed. Literature review was conducted from PubMed, SinoMed, CNKI, Wanfang Data and CMAPH using the keywords of "neonate", "multi-oil fat emulsions", "lactic acidosis", and "thrombocytopenia" in both Chinese and English. Clinical data of retrieved cases were collected and analyzed. **Results** Blood lactate, acidosis, and platelets returned to normal in two cases after terminating SMOF. Eight cases of fat overload syndrome caused by fat emulsion injection were retrieved by literature review, and one of them was treated with SMOF. All eight cases were improved after terminating intravenous fat emulsion, and four of them also received blood exchange therapy. **Conclusions** SMOF can cause neonatal lactic acidosis and/or thrombocytopenia. Clinicians should deepen the understanding of adverse reactions to this drug and lower the misdiagnosis and mistherapy rates.

**【Key words】** Neonate; Multi-oil fat emulsion; Lactic acidosis; Thrombocytopenia

脂肪乳剂是早产儿肠外营养方案中的重要组成部分。从最早的长链脂肪乳剂到最新的多种油脂肪乳（SMOF）的发展历经近半个世纪。新型SMOF作为第4代新型脂肪乳剂，含有30%中链甘油三酯、30%大豆油、25%橄榄油、15%鱼油以及维生素E等抗氧化剂，具有更好的肝脏

耐受性，并可能在抑制炎症反应、增强免疫应答、减轻应激反应等方面有积极的作用。为提高临床医师对SMOF不良反应的认识，本文对2例SMOF致乳酸酸中毒和（或）血小板减少新生儿病例的临床资料进行了报道，并对相关文献进行复习。

基金项目：国家自然科学基金（81602219）

作者单位：510630 广州，中山大学附属第三医院儿科（林娟，施欣，刘利婷，谭茵莉，唐新意），510080 广州，中山大学附属第一医院泌尿外科（韦锦焕）

通信作者，唐新意，E-mail: tangxinyi@mail.sysu.edu.cn; 韦锦焕，E-mail: weijh23@mail.sysu.edu.cn

## 对象与方法

### 一、收集2例SMOF致乳酸酸中毒和(或)血小板减少新生儿病例的病历资料

2022年1至12月,中山大学附属第三医院新生儿科收治了2例SMOF致乳酸酸中毒和(或)血小板减少新生儿,收集并分析其病史、体格检查、辅助检查、治疗及随访等资料。

### 二、文献检索

以“新生儿”“多种油脂肪乳”“乳酸酸中毒”“血小板减少”(包括中英文)为检索词,对以下数据库截至2023年5月收录的文献进行检索:PubMed、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、CNKI、万方数据知识服务平台、中华医学期刊全文数据库,收集并分析检索到的相关病例。

## 结果

### 一、2例SMOF致乳酸酸中毒和(或)血小板减少新生儿的病历资料

例1 患儿男,胎龄37<sup>+</sup>周,其母G1P1,分娩前1周彩色多普勒超声(彩超):羊水过多,胎儿胸腔内见液性暗区,范围约99 mm×45 mm(左侧)、85 mm×41 mm(右侧)。因妊娠伴胎儿水肿(胎儿乳糜胸)故通过剖宫产术娩出胎儿,术中见羊水清。患儿出生后无呼吸,全身发绀,刺激后啼哭,哭声弱。出生后1 min阿普加评分6分(呼吸、肤色各扣2分),考虑胸腔积液压迫所致,立即予气管插管术接气囊加压给氧,并在B超引导下胸腔穿刺术,双侧引流出淡黄色胸腔积液,5 min阿普加评分10分,10 min阿普加评分10分。体重2.8 kg,身长46 cm。于2022年10月10日在中山大学附属第三医院新生儿科住院治疗,入院诊断:胎儿胸腔积液(双侧)、新生儿呼吸衰竭、新生儿轻度窒息。入院后持续予胸腔闭式引流胸腔积液、胸腔负压引流气体,先后予呼吸机、持续气道正压通气(CPAP)、高流量辅助呼吸,先后予头孢哌酮钠舒巴坦钠(舒普深)、哌拉西林他唑巴坦钠(邦达)防治感染。患儿及其父母的全外显子测序、染色体未见明显异常。患儿双侧胸腔积液病理:镜下见大量淋巴细胞、少许中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及间皮细胞,见少许核稍增大的淋巴细胞样细胞,细胞有退变,未见确切癌细胞。

胸腔积液及外周血病原体高通量测序未见明显异常。患儿出生后持续禁食、胃肠减压,双侧胸水乳糜试验阴性。患儿出生后第2日开始予复方氨基酸、SMOF营养支持治疗,静脉营养时间38 d,静脉脂肪乳总量106.57 g/kg。出生后第6日开始持续静脉滴注醋酸奥曲肽(善宁),并逐渐提高剂量至10 μg/(kg·h),患儿胸腔积液由初始的128 mL/(kg·d)降至43 mL/(kg·d),但静脉滴注第30日后患儿出现呕吐,且胸腔引流液未见减少,遂停用善宁。出生后第10日予诊断性喂养2 d,双侧胸水乳糜试验阳性。患儿出生后3周内的血气、血乳酸均未见明显异常。患儿出生后第36日出现气促加重伴心率加快,波动于170~180次/分,血气分析示中度代谢性酸中毒、乳酸酸中毒(pH 7.22,碱剩余-19.1 mmol/L,碳酸氢根11.50 mmol/L、乳酸13.5 mmol/L),同时出现尿量减少。立即停用SMOF,予生理盐水快速扩容、补碱、多巴胺改善循环等治疗,次日患儿乳酸下降至5 mmol/L,酸中毒逐渐纠正。随后减量氨基酸,予特殊配方奶(Portagen配方奶)渐加奶至全肠道喂养,多次复查血气正常。患儿经保守治疗40 d后胸腔引流液仍>100 mL/d,予乳糖酸红霉素0.08 g(每次25 mg/kg,共4次)经胸腔引流管注入行化学性胸膜固定术,辅以芬太尼镇痛、氧疗支持治疗。胸腔闭式引流液自患儿出生后第54日开始引流量降为0 mL,多次复查胸片提示少量胸腔积液,但未见明显进展,遂予出院。出院诊断:先天性淋巴管畸形、原发性乳糜胸(难治性)、新生儿呼吸衰竭、新生儿肺炎、新生儿轻度窒息、新生儿短暂性代谢性酸中毒、高乳酸血症(静脉营养相关)、新生儿甲状腺功能减退症、新生儿低蛋白血症、维生素D缺乏、新生儿贫血(中度)。于出院3个月、6个月进行随访,患儿身长与体重均处于P<sub>50</sub>百分位数。

例2 患儿男,胎龄28<sup>+</sup>周时经剖宫产术娩出,术中见羊水清,其母亲G1P1。患儿1 min阿普加评分8分,5 min阿普加评分9分。体重1.2 kg,体长38 cm,因“早产儿、极低出生体重儿”于2022年6月17日在中山大学附属第三医院新生儿科住院治疗。其母胎膜早破1个月,先后予头孢唑林、阿奇霉素预防感染,地塞米松促胎肺成熟2个疗程等治疗。胎盘病理示胎盘符合急性绒毛膜羊膜炎I期。入院诊断:极低出生体重儿、早产儿(28周≤孕周<32周)。患儿入院后予气管导管内注入猪肺

磷脂注射液（固尔苏）2次，先后予有创呼吸机、CPAP、高流量鼻导管辅助通气，先后予美罗培南（美平）、哌拉西林他唑巴坦（邦达）、头孢哌酮钠舒巴坦钠（舒普深）抗感染，予咖啡因刺激呼吸，患儿呼吸渐平顺，感染指标逐渐恢复正常。患儿入院血常规示血红蛋白 146 g/L，白细胞  $4.89 \times 10^9/L$ ，血小板  $279 \times 10^9/L$ 。定期监测血常规、血气、肝功能、生化、炎症指标，每2周补充维生素  $K_1$ 。予微量喂养后因患儿反复腹胀、胃管回抽较多奶样胃内容物，且腹部查体示肠鸣音减弱、肠型，故予多次减量喂养或停喂，其间胃肠道喂养 9 mL/次、1次/2 h。患儿出生第2日开始予复方氨基酸、SMOF 营养支持治疗，静脉营养时间 38 d，静脉脂肪乳总量 106.57 g/kg。出生后3周内的血小板、血气、血乳酸均未见明显异常。患儿出生后第25日出现血小板减少（ $56 \times 10^9/L$ ）。查体肝、脾无肿大。血涂片：血小板少见，单个、散在分布。骨髓穿刺：骨髓增生明显减少，血小板极度减少（未见巨核细胞）。其余相关检查未见异常。在头孢哌酮钠舒巴坦钠（舒普深）加强抗感染基础上输注人 Ig [1 g/(kg·d)、2 d]，但血小板无明显上升。患儿出生后持续用氧大于 28 d，高流量鼻导管吸氧浓度 30%，胸片：双肺野密度不均，呈线条状或斑片状阴影改变，考虑诊断“支气管肺发育不良”，随后静脉推注地塞米松注射液（每次 0.15 mg/kg，2次/日，共 9 d），患儿氧疗参数不能下调，且血小板仍持续下降，其间最低降至  $30 \times 10^9/L$ ，伴口腔黏膜出血，床边颅脑彩超：双侧室管膜下血肿形成，大小约 6 mm × 3 mm（左侧）、5 mm × 3 mm（右侧）。予输注同型血小板，血小板可上升至  $114 \times 10^9/L$ ，随后血小板再次下降，最低仅  $27 \times 10^9/L$ 。出生后第33日血气分析示高乳酸血症，乳酸最高升至 5.7 mmol/L，予生理盐水、多巴胺改善循环后血乳酸无明显变化，波动于 3.7~5.7 mmol/L，不伴 pH、碱剩余下降。出生后第39日停用 SMOF，停用第2日血小板上升至  $75 \times 10^9/L$ ，停用第4日血小板上升至  $130 \times 10^9/L$ ，随后多次复查血小板均正常，复查血乳酸下降至 1.0 mmol/L。患儿出生后第68日纠正胎龄为 38<sup>+</sup>2周，仍未能脱氧，予高流量鼻导管吸氧 23%~25%，再次静脉推注地塞米松注射液（每次 0.15 mg/kg，2次/日，共 3 d），其后患儿成功脱氧，痊愈出院。出院诊断：极低出生体重儿、早产儿、新生儿肺透明膜病、起源于围生期的支气管肺发育不良、新生儿肺炎、特发于围生期的感染、新生儿喂

养不耐受、血小板减少（静脉营养相关）、早产性贫血（中度）、颅内出血（非创伤性，室管膜下血肿）、动脉导管未闭（2.4 mm）、新生儿暂时性甲状腺功能低下、维生素 D 缺乏。出院2个月复查头颅 MRI 提示血肿吸收，患儿3月龄、6月龄的身长与体重处于  $P_{50}$  百分位数。

## 二、文献检索结果

检索结果显示，国内2例新生儿使用20%脂肪乳注射液（纯大豆油乳剂），国外2例新生儿使用20%脂肪乳注射液、1例新生儿使用复合脂质乳（一半中链甘油三酯和一半大豆油组成），2例婴幼儿使用20%脂肪乳，1例婴幼儿使用 SMOF 出现脂肪超载综合征，均于停止静脉输注脂肪乳后好转，其中4例同时予换血治疗。见表1。

## 讨 论

SMOF 是一种较为均衡的新型脂肪乳剂，其中鱼油被认为是部分或完全替代大豆油的理想脂质选择。然而静脉输注脂肪乳存在高风险，由于设备故障原因或长时间输注导致的脂质过量可能引发严重的并发症，如呼吸衰竭、代谢性酸中毒甚至死亡。本文2例新生儿在正常液速下输注 SMOF，但在治疗时间大于2周时均出现了乳酸酸中毒和（或）血小板减少，在停用 SMOF 后血乳酸、血小板恢复正常，无再出现酸中毒。

本文例1是足月的先天性难治性乳糜胸患儿，出生后禁食时血气、血乳酸均未见明显异常，但给予静脉营养支持治疗至第35日时出现了中度代谢性酸中毒、乳酸酸中毒。新生儿肠外营养可能导致全身血流动力学恶化，正如例1，虽然没有出现严重的休克，但长时间静脉输注脂质乳剂会引起血管收缩，组织灌注受损，导致无尿和乳酸酸中毒<sup>[8]</sup>。乳酸水平升高的同时可伴或不伴代谢性酸中毒，血乳酸水平轻至中度升高（2~5 mmol/L）而无代谢性酸中毒时被称为高乳酸血症，乳酸水平持续升高（>5 mmol/L）并伴有代谢性酸中毒（pH<7.35）时被称为乳酸酸中毒。乳酸酸中毒的不良反尚未在脂肪乳说明书“注意事项”中提出，值得关注。例2是胎龄28周的极低出生体重儿，出生后22 d内血小板、血气、血乳酸均未见明显异常。在给予静脉营养支持治疗第25日时血小板下降，伴血乳酸水平升高。初期考虑感染性血小

表1 SMOF致新生儿乳酸酸中毒和(或)血小板减少的文献检索结果

第一作者	性别	年龄	脂肪乳	是否过量	液速过快	用途	血清甘油三酯峰值	临床表现	转归
蔡威 <sup>[1]</sup>	男	胎龄36周	20%脂肪乳	是	否	营养支持	未测(血胆固醇6.9 g/L)	皮肤黄染、肝肿大、肝损害	停用脂肪乳, 护肝治疗后好转
蔡威 <sup>[1]</sup>	男	胎龄37 <sup>+</sup> 3周	20%脂肪乳	否	是	营养支持	未测(血胆固醇7.2 g/L)	血小板减少	停用脂肪乳, 血小板恢复正常
Badr M <sup>[2]</sup>	不详	胎龄30周	复合脂质乳	是	是	营养支持	51.4 g/L	急性呼吸窘迫, 超声心动图显示肺动脉高压	予2次3倍容量换血, 吸入一氧化氮、呼吸机辅助呼吸, 好转
Rodríguez-Castaño M J <sup>[3]</sup>	不详	胎龄25周	20%脂肪乳	是	是	营养支持	测不出	嗜睡、呼吸暂停、代谢性酸中毒和血流动力学不稳定	双倍容量换血, 好转
Fairchild K D <sup>[4]</sup>	不详	胎龄32周	20%脂肪乳	是	是	营养支持	129 g/L	呼吸窘迫、代谢性酸中毒、嗜睡和呼吸暂停	双倍容量换血, 好转
Khasawneh W <sup>[5]</sup>	男	3个月	20%脂肪乳	是	否	营养支持	48 g/L	发热, 呼吸窘迫、代谢性酸中毒、呕吐	单倍容量换血, 好转
Picon J <sup>[6]</sup>	不详	21个月	20%脂肪乳	是	否	营养支持	不详	发热、呼吸窘迫	好转
Hojasak I <sup>[7]</sup>	女	2岁	SMOF	是	否	营养支持	不详	呕吐、呼吸困难、脸色苍白	补液及输注血小板、血清白蛋白和新鲜冰冻血浆

板减少症和(或)新生儿溶血病/血小板减少症, 给予相应治疗无效, 且氧疗参数不能下调, 脂肪乳剂收缩肺血管已被证实可加重早产儿支气管与肺发育不良, 例2的上述表现或与此有关<sup>[9]</sup>。最后结合用药史, 考虑SMOF相关的血小板减少、高乳酸血症及SMOF影响肺部氧合可能性大, 在停用SMOF后患儿血小板在短时间内恢复正常, 在停用SMOF后再次予地塞米松治疗慢性肺疾病, 患儿最终顺利脱氧。

笔者认为本文例2血小板减少与SMOF的关系符合George等<sup>[10]</sup>提出的药物相关性血小板减少诊断标准中的①②条, 即: ①SMOF使用先于血小板减少的发生; ②停用SMOF后血小板计数恢复正常。因患儿为早产儿, 病程波折, 在明确病因后, 未再重复第③条诊断试验, 即未验证再次使用SMOF后血小板是否下降。SMOF诱发血小板减少的机制是脂肪乳使血小板凝结、黏着性降低, 抑制血小板功能, 使其计数下降<sup>[11]</sup>。

此外, 肠外营养中的静脉脂质乳剂可引起多种代谢和生理不良反应, 脂肪超载综合征是最常见的不良反应之一, 是在脂肪乳剂输注过快或机体脂肪廓清能力相对不足时诱发的以高甘油三酯血症为特征的代谢紊乱综合征, 伴有发热、胆汁淤积、肝脾肿大、凝血功能障碍和呼吸窘迫等<sup>[12]</sup>。因此前未充分认识到SMOF的不良反应, 故本文

2例均没有检测血脂, 因此不能明确是否合并脂肪超载。

综上所述, 在使用SMOF肠外营养时(特别是使用时间>2周时)需定期监测血常规、肝功能及血脂等指标。若出现其他病因不能解释的血小板进行性下降、酸中毒、高脂血症等, 需考虑SMOF引发的不良反应, 及时停用SMOF并根据病情给予对症处理, 必要时可换血或行血浆置换, 以避免进展为MODS。另外, 对有凝血功能障碍、出血倾向、感染、血小板减少的低出生体重儿须慎用脂肪乳。

## 参 考 文 献

- [1] 蔡威, 陈方, 余亚雄. 新生儿全胃肠外营养致脂肪超载综合征二例. 中华小儿外科杂志, 1995, 16(1): 11.
- [2] Badr M, Goulard M, Theret B, et al. Fatal accidental lipid overdose with intravenous composite lipid emulsion in a premature newborn: a case report. BMC Pediatr, 2021, 21(1): 584.
- [3] Rodríguez-Castaño M J, Iglesias B, Arruza L. Successful exchange transfusion in extremely preterm infant after symptomatic lipid overdose. J Neonatal Perinat Med, 2018, 11(2): 199-202.
- [4] Fairchild K D, Patterson A, Gumpper K F. Overdose of intravenous fat emulsion in a preterm infant: case report. Nutr Clin Pract, 1999, 14(3): 116-119.

- [5] Khasawneh W, Bani Hani S. Intravenous lipid emulsion overdose in infancy: a case report and overview of opportunities, challenges and prevention. *Drug Saf Case Rep*, 2018, 5 (1): 13.
- [6] Picon J, Carsin A, Baravalle-Einaudi M, et al. Syndrome de surcharge en lipides: un accident iatrogène rare. *Arch De Pédiatrie*, 2016, 23 (8): 836-839.
- [7] Hojsak I, Kolaček S. Fat overload syndrome after the rapid infusion of SMOFlipid emulsion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38 (1): 119-121.
- [8] Anez-Bustillos L, Dao D T, Baker M A, et al. Intravenous fat emulsion formulations for the adult and pediatric patient: understanding the differences. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31 (5): 596-609.
- [9] Kim K, Kim N J, Kim S Y. Safety and efficacy of early high parenteral lipid supplementation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2021, 13 (5): 1535.
- [10] George J N. Drug-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*, 1998, 129 (11\_Part\_1): 886.
- [11] Salama G S, Kaabneh M A, Almasaeed M N, et al. Intravenous lipids for preterm infants: a review. *Clin Med Insights Pediatr*, 2015, 9: 25-36.
- [12] Schlegelmilch M, Feder J, Creery D. Inadvertent acute lipid injectable emulsion overdose resulting in fat overload syndrome and pancreatitis in a patient with TPN dependence. *JPGN Rep*, 2021, 3 (1): e146.

(收稿日期: 2023-03-03)

(本文编辑: 洪悦民)

