

· 论著 ·

肠外营养添加 ω -3 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者预后的影响: 系统文献回顾与 Meta 分析

莫嫣婷 胡小兰 常丽丽 马朋林

【摘要】 目的 评价肠外营养(PN)中添加 ω -3 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者预后的影响。**方法** 通过计算机检索 MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library、中国知网 CNKI 和万方生物医学期刊全文数据库(1996 年 1 月至 2013 年 6 月), 全面收集有关 PN 中添加 ω -3 多不饱和脂肪酸治疗脓毒症患者的随机对照临床试验(RCT)文章, 并进行质量评估。治疗组为 PN 中添加 ω -3 多不饱和脂肪酸, 对照组为常规 PN 治疗。应用 RevMan 5.0 软件进行统计学分析。**结果** 共纳入 12 篇 RCT, 721 例患者。结果显示: PN 中添加 ω -3 多不饱和脂肪酸可以降低脓毒症患者 28 d 病死率[相对危险度(RR)=0.77, 95% 可信区间(95% CI)为 0.59~0.99, $P=0.04$], 缩短重症监护病房(ICU)住院时间[加权均数差(WMD)=-3.10, 95% CI 为 -5.98~-0.21, $P=0.04$]及总住院时间(WMD=-3.12, 95% CI 为 -4.65~-1.60, $P<0.0001$), 但不能缩短机械通气时间(WMD=1.33, 95% CI 为 -5.09~7.75, $P=0.69$)。**结论** 本荟萃分析(Meta 分析)显示, PN 中添加 ω -3 多不饱和脂肪酸能改善脓毒症患者临床预后, 但由于纳入文献质量大多较低, 须谨慎看待此 Meta 分析结果。

【关键词】 脓毒症; 全身炎症反应综合征; ω -3 多不饱和脂肪酸; 随机对照临床试验; Meta 分析

The effect of ω -3 fatty acid supplementation in parenteral nutrition on the outcome of patients with sepsis: a systematic review and Meta-analysis Mo Yanping*, Hu Xiaolan, Chang Lili, Ma Penglin. *The PLA Medical College, Beijing 100853, China

Corresponding author: Ma Penglin, Department of Intensive Care Unit, 309th Hospital, Beijing 100091, China, Email: mapenglin1@163.com

【Abstract】 Objective To determine whether the supplementation of ω -3 polyunsaturated fatty acids in parenteral nutrition (PN) confers treatment benefits to outcomes of septic patients. **Methods** The databases of MEDLINE, EMBASE, Cochrane central register of controlled trials, the CNKI and the Wanfang biomedicine were searched to identify prospective randomized controlled trials (RCTs) which compared the ω -3 polyunsaturated fatty acids supplemented with the standard PN on outcomes of adult patients with sepsis from January 1996 to June 2013. The methodological quality of the included studies was evaluated, and the Cochrane Collaboration RevMan 5.0 was used for data analysis. **Results** A total of 12 studies enrolling 721 patients were included. Significant reduction in 28-day mortality [relative risk (RR) 0.77, 95% confidence interval (95% CI) 0.59 to 0.99, $P=0.04$], short intensive care unit [ICU, weighted mean difference (WMD)=-3.10, 95% CI -5.98 to -0.21, $P=0.04$] and hospital length of stay (WMD=-3.12, 95% CI -4.65 to -1.60, $P<0.0001$) were observed in patients receiving ω -3 polyunsaturated fatty acids supplemented PN. There was no differences in days of mechanical ventilation between patients with or without adding ω -3 polyunsaturated fatty acids in PN (WMD=1.33, 95% CI -5.09 to 7.75, $P=0.69$). **Conclusions** Meta-analysis results demonstrated that PN supplemented with ω -3 polyunsaturated fatty acids was beneficial in improving the outcomes of patients with sepsis. However, this conclusion must be interpreted with caution due to the low quality of the enrolled trials.

【Key words】 Sepsis; Systemic inflammatory response syndrome; ω -3 polyunsaturated fatty acids; Randomized controlled trial; Meta-analysis

脓毒症(sepsis)以其高罹患率和病死率受到全球的广泛关注, 尤其在非发达国家, 严重脓毒症病死率甚至高达 50% 左右^[1-2]。在众多复杂的致死原因中, 目前认为脓毒症诱导的严重免疫功能障碍起决

定性作用^[3-4]。肠外营养(PN)对重症患者免疫功能的影响一直存在争议^[5-6]。然而, 近年研究发现, 对于以全身炎症反应综合征(SIRS)为重要病理生理学基础的脓毒症患者, PN 添加 ω -3 多不饱和脂肪酸可通过影响花生四烯酸代谢而降低重要炎症因子表达, 减轻脓毒症诱导的免疫抑制, 有利于改善预后^[7-9]。但目前尚无高质量、大样本的随机对照临床试验(RCT)对 PN 添加 ω -3 多不饱和脂肪酸临床疗效做出可靠性评价, 而小样本的研究结论不一^[10-11]。因

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.004

基金项目: 国家自然科学基金(81071592)

作者单位: 100853 解放军医学院(莫嫣婷、马朋林); 100091 北京, 解放军第三〇九医院 ICU(莫嫣婷、马朋林); 100069 首都医科大学公共卫生学院(胡小兰); 030001 山西医科大学(常丽丽)

通信作者: 马朋林, Email: mapenglin1@163.com

此,我们对现有相关研究资料进行了系统性回顾和荟萃分析(Meta 分析),以期客观评价添加 ω -3 多不饱和脂肪酸的 PN 治疗对脓毒症患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型:RCT 研究, 无论是否采用分配隐藏或盲法。

1.1.2 研究对象:PN 添加 ω -3 多不饱和脂肪酸的脓毒症患者, 种族、国籍、年龄、性别等不限。

1.1.3 干预措施:治疗组为 PN 添加 ω -3 多不饱和脂肪酸, 对照组为常规 PN 治疗。

1.1.4 研究终点:重症监护病房(ICU)住院时间、总住院时间或 28 d 病死率。

1.2 排除标准

1.2.1 治疗过程中同时使用了除 ω -3 多不饱和脂肪酸以外的多种免疫制剂。

1.2.2 ω -3 多不饱和脂肪酸使用时间少于 24 h。

1.3 文献检索策略:计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网 CNKI 和万方生物医学期刊全文数据库(1996 年 1 月至 2013 年 6 月)。检索式由主要研究人员和临床医师共同确定, 检索策略由主要研究人员和统计学专业人员共同确定, 检索文献由 2 人各自独立完成。英文检索词为: omega-3 polyunsaturated fatty acids or ω -3 polyunsaturated fatty acids or n-3 PUFAs or omega-3 fatty acids, sepsis or septicemia, randomized controlled trial or RCT。中文检索词为: ω -3 多不饱和脂肪酸或鱼油, 脓毒症或全身性感染, 随机对照试验。

1.4 文献质量评价:采用 2011 Cochrane Collaboration 手册^[12]质量评价方法。结合临床科研设计中可能导致 RCT 偏倚的因素, 评价纳入文献的质量, 包括分配方案的隐藏、随机化方法、盲法、随访问题及意向性分析(ITT)。上述各条描述完善则文献为高质量。评价员独立评价 RCT 的方法学质量, 如有不同意见经讨论达成一致。

1.5 数据提取:用统一的数据提取表, 由 2 名评价员独立选择试验, 提取资料, 包括研究的基本情况、研究例数、平均年龄、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、诊断、干预措施、各研究的终点指标及结论等。必要时致电原文献作者确定试验具体实施过程, 如发生分歧通过讨论或由第 3 位研究者协助解决。

1.6 统计学分析:采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。测量指标如果为二

分类变量, 采用相对危险度(RR)、95%可信区间(95% CI)表示; 测量指标如果为连续性变量, 则采用加权均数差(WMD)及 95% CI 表示。各研究间具有统计学同质性($P>0.1$, $I^2\leq 50\%$), 采用固定效应模型; 各研究间具有统计学异质性($P<0.1$, $I^2>50\%$), 采用随机效应模型; 若随机效应模型不能消除异质性, 则采用敏感性分析或亚组分析。

2 结果

2.1 纳入研究的特征:依据检索策略, 初步筛选出有关应用 ω -3 多不饱和脂肪酸治疗脓毒症的 RCT 文献 153 篇。剔除不符合标准的 141 篇, 最终共纳入文献 12 篇^[10-11, 13-22], 其中 7 篇为英文, 5 篇为中文。

共计 721 例患者纳入本项 Meta 分析, 其中治疗组 355 例, 对照组 366 例。纳入的研究文献质量评估见表 1。12 篇文献中 8 篇为完全随机设计, 2 篇未进行随机对照设计, 2 篇未描述具体的随机分配方法; 2 篇文献采用双盲, 1 篇文献采用单盲, 7 篇文献未提及盲法, 另 2 篇不清楚是否采用盲法; 有 10 篇文献进行 ITT 分析, 2 篇文章未进行 ITT 分析。

表 1 肠外营养添加 ω -3 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者影响 Meta 分析纳入研究的文献质量评估

文献	随机	分配隐藏	盲法	失访与退出	ITT	结果
Khor 等 ^[13]	是	是	双盲	是	是	高质量
Barbosa 等 ^[11]	是	是	单盲	是	否	低质量
Friessecke 等 ^[10]	是	是	双盲	是	是	高质量
Mayer 等 ^[14]	是	是	未提及	是	是	低质量
Mayer 等 ^[15]	是	是	未提及	是	是	中等质量
Leiderman 等 ^[16]	未描述	未描述	不清楚	未描述	是	不清楚
Greco 等 ^[17]	未描述	未描述	不清楚	未描述	是	不清楚
吴远怡 ^[18]	是	否	未提及	否	是	低质量
赵凯峰等 ^[19]	是	否	未提及	否	是	低质量
梁晓等 ^[20]	否	否	未提及	否	是	低质量
曲爱君等 ^[21]	是	否	未提及	否	是	低质量
郭焱 ^[22]	否	否	未提及	是	否	低质量

注: ITT 为意向性分析

所纳入的 12 个 RCT 分别来自英国、德国、俄国和中国, 1 个为多中心研究^[10], 其余均为单中心研究。所有研究的患者诊断包含有脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克、SIRS 以及多器官功能障碍综合征(MODS)。文献给出的数据中, 在 PN 中添加 ω -3 多不饱和脂肪酸治疗前的 APACHE II 评分、年龄及性别均无明显统计学差异(表 2)。7 个研究的对照组使用了长链或中长链脂肪乳制剂^[10-11, 14-15, 18, 20, 22]; 1 个研究的对照组使用了生理盐水^[13]; 2 个研究的对照组提及常规治疗, 但具体不详^[19, 21]; 2 个研究的对照组治疗方案不详^[16-17]。

表 2 肠外营养添加 ω -3 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者预后影响 Meta 分析纳入研究的基本特征

文献	盲法	国家	组别	APACHE II / SAPS II (分)	例数 (男 / 女, 例)	性别 (男 / 女, 例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	诊断	给药方案	观察终点	结论
Khor 等 ^[13]	双盲	中国	治疗组	19.3 $\pm$ 7.8 ($\bar{x} \pm s$)	14	10/4	64.8 $\pm$ 17.4	严重脓毒症、脓毒性休克	10% ω -3PUFAs 100 mL $\times$ 5 d 安慰剂(生理盐水) $\times$ 5 d	ICU 治疗时间、总住院时间; APACHE II、APACHE III、SAPS II、TNF- α 、PLT 等	ω -3 PUFAs 治疗严重脓毒症患者是安全的,并能降低疾病严重程度
Barbosa 等 ^[11]	单盲	英国	对照组	16.3 $\pm$ 7.2 ($\bar{x} \pm s$)	14	10/4	73.8 $\pm$ 14.2	脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克	ω -3PUFAs 0.07 ~ 0.11 g $\cdot$ kg ⁻¹ $\cdot$ d ⁻¹ $\times$ 6 d MCT/LCT $\times$ 6 d	机械通气时间、ICU 治疗时间、总住院时间、5 d 和 28 d 病死率; IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 等	ω -3 PUFAs 能减轻炎症反应,缩短住院时间,但不能缩短机械通气及 ICU 治疗时间
			治疗组	47.5 $\pm$ 5.0 ($\bar{x} \pm s$) ^b	13	5/8	70 $\pm$ 2	脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克			增加 ω -3/ ω -6 PUFAs 比例不能减轻炎症反应,也不能改善患者预后
Friessecke 等 ^{[10]a}	双盲	德国	治疗组	54 $\pm$ 17 ($\bar{x} \pm s$) ^b	58		61 $\pm$ 14	脓毒症、SIRS	ω -3PUFAs 0.1 g $\cdot$ kg ⁻¹ $\cdot$ d ⁻¹ $\times$ 6 d MCT/LCT $\times$ 6 d	机械通气时间、ICU 治疗时间、28 d 病死率	由于样本量有限,结果不足以评估器官衰竭及预后
Mayer 等 ^[14]	开放	德国	对照组	54 $\pm$ 17 ($\bar{x} \pm s$) ^b	56		64 $\pm$ 12	脓毒症、MODS	10% ω -3 PUFA 400 mL $\times$ 10 d 10% ω -6 PUFAs 400 mL $\times$ 10 d	28 d 病死率; APACHE II 评分、CRP、白细胞等	使用 ω -3 或 ω -6 PUFAs 均能影响脓毒症患者的免疫功能
			治疗组	23.3 $\pm$ 4.2 ($\bar{x} \pm s$)	5	3/2	54.5	脓毒症、MODS			
Mayer 等 ^[15]	开放	德国	对照组	16.3 $\pm$ 3.0 ($\bar{x} \pm s$)	5	2/3	55.7	脓毒症	10% ω -3 PUFA 350 mL $\times$ 5 d 10% ω -6 PUFAs 350 mL $\times$ 5 d	28 d 病死率; TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、CRP 等	使用 ω -3 或 ω -6 PUFAs 均能影响脓毒症患者的免疫功能
			治疗组	19.6 (M)	10		58.5	脓毒症			
Leiderman 等 ^[16]		俄罗斯	治疗组	15.2 (M)	11		59.9	脓毒症	ω -3PUFA 0.08 ~ 0.15 g $\cdot$ kg ⁻¹ $\cdot$ d ⁻¹ $\times$ 不详	28 d 病死率、ICU 治疗时间	不详
Greco 等 ^[17]		俄罗斯	对照组		14			脓毒症	不详	28 d 病死率、ICU 治疗时间、总住院时间	不详
			治疗组		28			脓毒症	ω -3PUFAs 0.15 ~ 0.2 g $\cdot$ kg ⁻¹ $\cdot$ d ⁻¹ $\times$ 不详		
吴远怡 ^[18]		中国	对照组		26			脓毒症	不详	器官功能障碍数、ICU 治疗时间、28 d 病死率; APACHE II、SIRS 评分; CRP、T 细胞亚群、血浆免疫球蛋白、TP、ALB	ω -3 PUFAs 可改善脓毒症患者免疫功能,减轻炎症反应,缩短 ICU 住院时间
			治疗组	20.73 $\pm$ 4.13 ($\bar{x} \pm s$)	30	20/10	63.37 $\pm$ 10.50	脓毒症	ω -3PUFAs 0.2 g $\cdot$ kg ⁻¹ $\cdot$ d ⁻¹ $\times$ 7 d 20%中链链脂肪乳 $\times$ 7 d	ICU 治疗时间、MODS 发生率及 28 d 病死率	ω -3 PUFAs 可以减少 ICU 治疗时间及 MODS 发生率
赵凯峰等 ^[19]		中国	对照组	21.37 $\pm$ 4.08 ($\bar{x} \pm s$)	30	18/12	63.47 $\pm$ 9.99	脓毒症、脓毒性休克	10% ω -3PUFAs 100 mL/d $\times$ 5 ~ 7 d 常规治疗 $\times$ 5 ~ 7 d	总住院时间、28 d 病死率; APACHE II 评分、CRP、血清白蛋白等	ω -3 PUFAs 用于严重脓毒症可促进机体功能恢复,缩短平均住院日,降低病死率
			治疗组	24.5 $\pm$ 3.2 ($\bar{x} \pm s$)	60	48/12	55.6 $\pm$ 8.2	脓毒症、脓毒性休克			ω -3 PUFAs 增强脓毒症患者机体免疫功能,调节炎症/抗炎因子平衡
梁晓等 ^[20]		中国	对照组	24.9 $\pm$ 3.3 ($\bar{x} \pm s$)	78	42/33	52.0 $\pm$ 3.1	脓毒症	10% ω -3 PUFAs 1 ~ 2 mL $\cdot$ kg ⁻¹ $\cdot$ d ⁻¹ $\times$ 5 d 常规治疗 $\times$ 5 d	28 d 病死率; CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ 、CD25 ⁺ 、IL-10、TNF- α	
			治疗组	24.9 $\pm$ 3.3 ($\bar{x} \pm s$)	78	42/33	52.0 $\pm$ 3.1	脓毒症			
曲爱君等 ^[21]		中国	对照组		20			脓毒症		ICU 治疗时间、28 d 病死率; APACHE II 评分、CRP、PCT、CRP、PLT 及血脂水平等	ω -3 PUFAs 的应用有利于改善脓毒症的严重程度
			治疗组	17 $\pm$ 6 ($\bar{x} \pm s$)	38	24/14	59 $\pm$ 16	脓毒症	10% ω -3 PUFAs 100 mL/d $\times$ 7 d 20%脂肪乳 $\times$ 7 d		
郭焱 ^[22]		中国	对照组	19 $\pm$ 6 ($\bar{x} \pm s$)	42	26/16	62 $\pm$ 15	脓毒症			

注: APACHE 为急性生理学与慢性健康状况评分系统, SIRS 为全身炎症反应综合征, MODS 为多器官功能障碍综合征, ω -3 PUFAs 为 ω -3 多不饱和脂肪酸, MCT/LCT 为中链脂肪乳混合制剂, ICU 为重症监护病房, SAPS 为简化急性生理评分, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , PCT 为降钙素原, IL-1 β 、IL-6、IL-10 为白细胞介素, CRP 为 C-反应蛋白, TP 为总蛋白, ALB 为白蛋白, PLT 为血小板计数, a 为 166 例总数中的亚组分析, b 为 SAPS II 评分, 其余研究为 APACHE II 评分; 空白代表未测或无此项

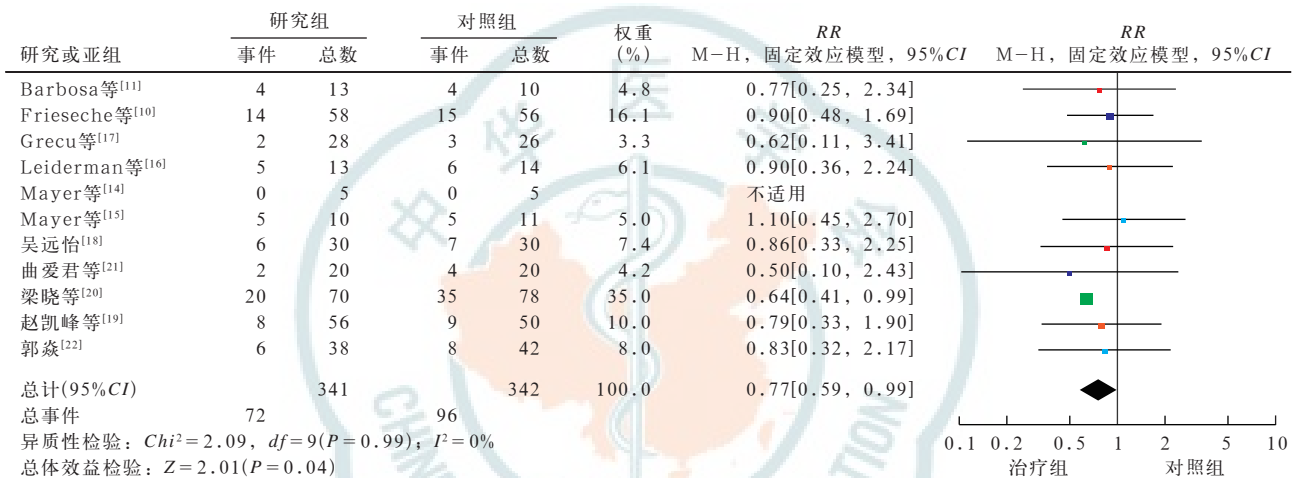
2.2 临床疗效评价

2.2.1 28 d 病死率(图 1):11 个 RCT 报告了 28 d 病死率,共纳入 683 例患者。Meta 分析发现,与对照组比较,PN 添加 ω -3 多不饱和脂肪酸治疗可降低 28 d 病死率($RR=0.77$,95%CI 为 0.59~0.99, $P=0.04$),且异质性检验无显著差异($I^2=0\%$, $P=0.99$)。

2.2.2 ICU 住院时间(图 2):8 个 RCT 报告了 ICU 住院时间,共纳入 502 例患者。Meta 分析发现,与对照组比较,PN 添加 ω -3 多不饱和脂肪酸治疗能缩

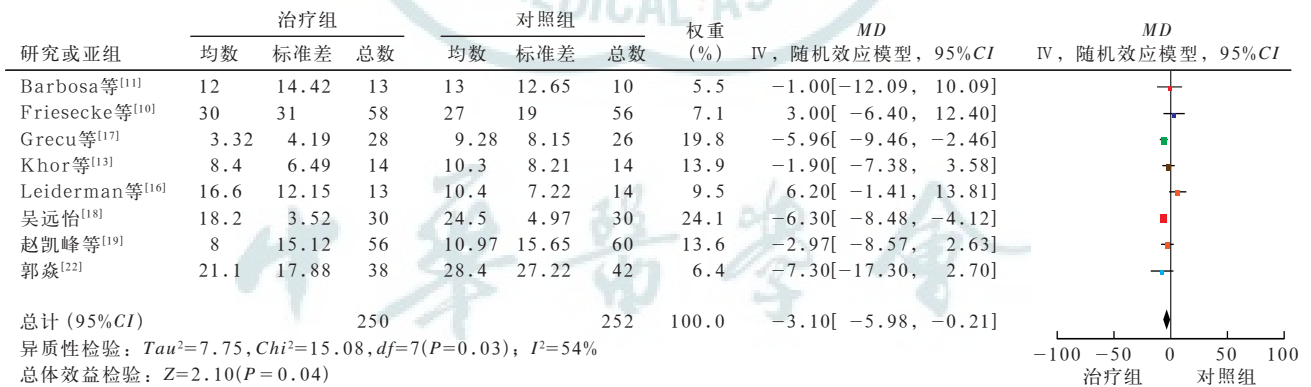
短 ICU 住院时间(WMD=-3.10,95%CI 为 -5.98~-0.21, $P=0.04$),但是研究间异质性检验显示有统计学意义($I^2=54\%$, $P=0.03$)。

2.2.3 总住院时间(图 3):4 个 RCT 报告了总住院时间,共纳入 253 例患者。Meta 分析发现,与对照组比较,PN 添加 ω -3 多不饱和脂肪酸治疗能缩短总住院时间(WMD=-3.12,95%CI 为 -4.65~1.60, $P<0.0001$),且异质性检验无统计学意义($P=0.15$, $I^2=44\%$)。



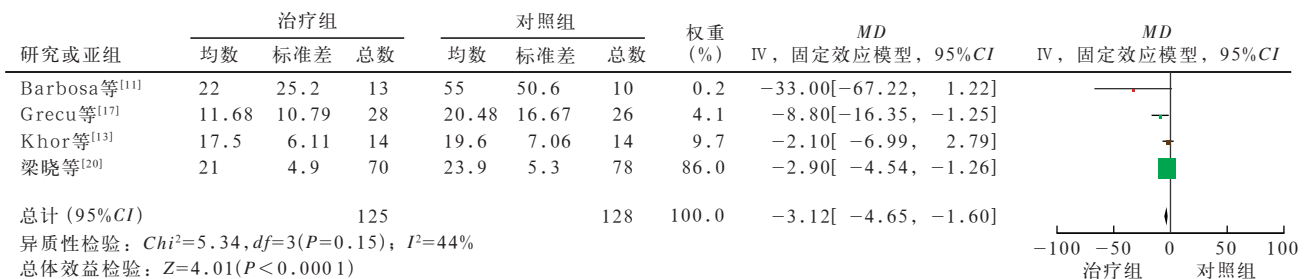
注:RR 值为相对危险度,95%CI 为 95%可信区间

图 1 肠外营养添加 ω -3 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者 28 d 病死率影响的 Meta 分析



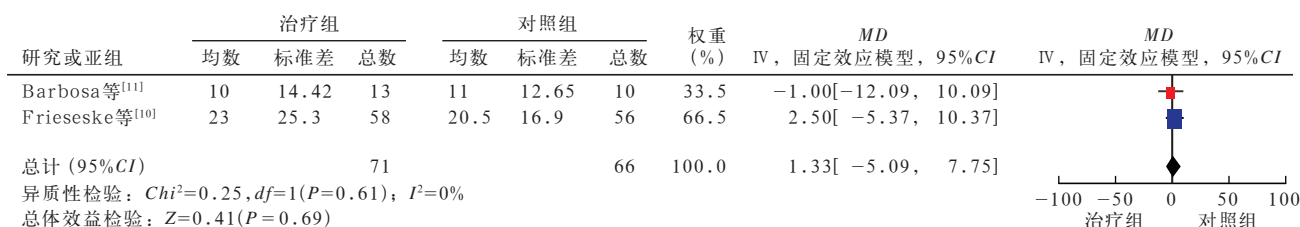
注:ICU 为重症监护病房,WMD 为加权均数差,95%CI 为 95%可信区间

图 2 肠外营养添加 ω -3 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者 ICU 住院时间影响的 Meta 分析



注:WMD 为加权均数差,95%CI 为 95%可信区间

图 3 肠外营养中添加 ω -3 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者总住院时间影响的 Meta 分析



注:WMD 为加权均数差,95%CI 为 95%可信区间

图 4 肠外营养添加 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者机械通气时间影响的 Meta 分析

2.2.4 机械通气时间 (图 4):2 个 RCT 报告了机械通气时间,共纳入 137 例患者。Meta 分析发现,与对照组比较,PN 添加 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸治疗组不能缩短机械通气时间(WMD = 1.33, 95%CI 为 -5.09 ~ 7.75, $P=0.69$),且异质性检验差异无统计学意义($P=0.61, I^2=0\%$)。

2.2.5 发表偏倚(图 5):漏斗图显示,大部分散点落在 $RR=1$ 的左侧,分布较密集,但倒漏斗图对称性较差,提示可能存在发表偏倚或被纳入 Meta 分析的各独立研究个数较少。

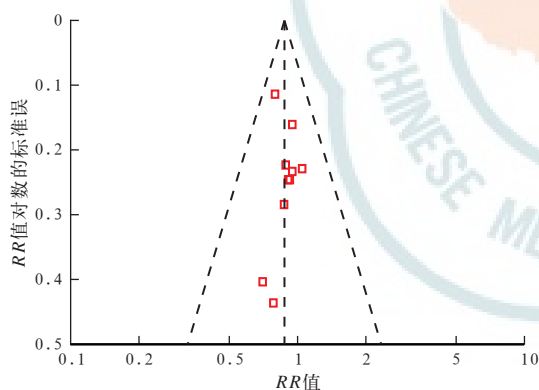


图 5 对肠外营养添加 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者病死率评估的漏斗图

3 讨论

$\omega-3$ 多不饱和脂肪酸主要活性成分为二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA),基础研究表明,EPA 和 DHA 有良好的调节炎症反应的作用^[23]。其机制包括:① EPA 和 DHA 能置换细胞膜磷脂中的花生四烯酸,竞争环氧化酶和脂氧合酶或影响这些酶的活性,从而减少来源于花生四烯酸的炎症介质,减轻炎症反应^[24]。② 通过改变细胞膜磷脂脂肪酸构成来影响细胞膜的流动性、完整性和稳定性,以及膜上相关信号分子、酶和受体的功能,从而改变信号转导过程^[25]。③ 可通过影响酶或细胞因子的基因表达,抑制促炎细胞因子的产生,调节黏附分子的表达来调节免疫功能^[26]。此外, $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸还

被认为有益于降低脓毒症患者的氧化应激^[27]。脓毒症不仅与过度的炎症反应有联系,也与免疫密切相关^[28-30],通过上述机制调节炎症反应, $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸理论上存在减轻脓毒症介导的免疫抑制作用。然而,关于 PN 中添加 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者预后的改善却存在争议。大量研究表明白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平与脓毒症预后相关^[31-33], $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸能降低脓毒症患者 IL-6、TNF- α 水平^[34],从而改善患者预后^[35],而多数研究也得出阴性结论^[11,15]。

造成上述结果不一致的原因是多方面的,包括:

① 各研究之间患者的感染类型不同,免疫状态受抑程度可能不一^[4]; $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸对不同免疫状态机体的免疫调节效果也会存在差别^[36]。② 相比全身炎症反应对重要组织器官(如循环、肝、肾)损害所致死亡, $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸通过调节免疫状态改善脓毒症预后的作用相对较小。统计原理上,小作用需要更大样本来证实;相反,小样本易导致研究结果的可靠性降低,甚至得出错误的结论^[37]。③ 研究可能受到其他混杂因素的影响,如脓毒症过程中 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸使用的时机等^[38]。本 Meta 分析未观察到 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸有益于缩短机械通气时间也可能与上述因素有关。但本 Meta 分析结果得出“脓毒症患者使用 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸可明显改善预后”的结论提示,开展高质量、大样本、随机对照研究进一步证实此结论的可靠性十分必要。

本 Meta 分析存在的缺陷包括:① 既然认为 PN 中添加 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸对脓毒症预后的改善与调节机体免疫功能相关,但仅 1 个研究报道了免疫相关指标的变化,故本 Meta 分析不能通过免疫指标改善的分层分析得出 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸有益作用的直接证据。② 12 个 RCT 研究中,治疗组具体治疗方案并不完全一致,且对照组使用常规治疗的方案也未详细报道,这可能影响对 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸疗效的评估。③ 本 Meta 分析所纳入的 12 个 RCT 大多是小样本、单中心研究,仅有 5 个研究参

与的样本数大于 60。

4 结 论

本 Meta 分析显示,PN 中添加 ω -3 多不饱和脂肪酸能改善脓毒症患者 28 d 病死率,并能一定程度缩短 ICU 住院时间及总住院时间,但不能缩短机械通气时间,由于纳入文献质量大多较低,须谨慎看待此 Meta 分析结果。期待高质量、大样本、RCT 对此结论进行进一步验证。

参考文献

- [1] Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007) [J]. *Chest*, 2011, 140(5): 1223–1231.
- [2] 马朋林. 认识与挑战: 脓毒症流行病学变化的启示 [J]. *解放军医学杂志*, 2012, 37(11): 1015–1018.
- [3] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 840–851.
- [4] Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure [J]. *JAMA*, 2011, 306(23): 2594–2605.
- [5] Ortiz Leyba C, López Martínez J, Blesa Malpica AL. Nutritional support in sepsis [J]. *Nutr Hosp*, 2005, 20 Suppl 2: 51–53.
- [6] Mayer K, Schaefer M, Walrath H, et al. Nutrition and immunonutrition in septic patients [J]. *Internist (Berl)*, 2006, 47(4): 374, 376–382.
- [7] Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(9): 2325–2333.
- [8] Heller AR, Rössler S, Litz RJ, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(4): 972–979.
- [9] Heller AR, Stengel S, Stehr SN, et al. Impact of the ratio of intravenous omega-3 vs. omega-6 polyunsaturated fatty acids in postoperative and in septic patients—A *post hoc* database analysis [J]. *e-SPEN*, 2007, 2(5): e91–96.
- [10] Friesecke S, Lotze C, Köhler J, et al. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(8): 1411–1420.
- [11] Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, et al. Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial [J]. *Crit Care*, 2010, 14(1): R5.
- [12] Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [EB/OL]. [2013-06-17]. <http://handbook.cochrane.org>.
- [13] Khor BS, Liaw SJ, Shih HC, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of fish-oil-based lipid emulsion infusion for treatment of critically ill patients with severe sepsis [J]. *Asian J Surg*, 2011, 34(1): 1–10.
- [14] Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(9): 1472–1481.
- [15] Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(10): 1321–1328.
- [16] Leiderman I, Malkova O, Levit A. Omega 3 enriched lipid emulsion decreases APACHE II and SOFA scores values in abdominal sepsis patients [J]. *Clin Nutr Suppl*, 2010, 5(2): 30.
- [17] Grecu I, Mirea L, Grintescu I. Parenteral fish oil supplementation in patients with abdominal sepsis [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22: S23.
- [18] 吴远怡. ω -3 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者免疫功能及预后的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
- [19] 赵凯峰, 周伟娜, 卜春红, 等. ω -3 鱼油脂肪乳对脓毒症患者的临床疗效 [J]. *山东医药*, 2011, 51(16): 102.
- [20] 梁晓, 方利洲, 张燕. ω -3 鱼油脂肪乳对严重脓毒症的抑制作用观察 [J]. *中国实用医药*, 2009, 4(11): 158–159.
- [21] 曲爱君, 徐珞. 鱼油脂肪乳对脓毒症患者免疫功能的调节作用观察 [J]. *山东医药*, 2009, 49(6): 13–15.
- [22] 郭焱. ω -3 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者临床疗效及预后的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2008, 37(15): 727–729.
- [23] Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2004, 6(6): 461–467.
- [24] 王新颖, 黎介寿. ω -3 多不饱和脂肪酸影响炎症和免疫功能的基础研究 [J]. *肠外与肠内营养*, 2007, 14(1): 54–58.
- [25] Singer P, Shapiro H, Theilla M, et al. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(9): 1580–1592.
- [26] 王瑾, 于健春, 康维明, 等. 鱼油脂肪乳剂对炎症的影响及其临床应用 [J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(4): 354–357.
- [27] 寇秋野, 管向东, 王丽纯, 等. ω -3 鱼油脂肪乳对脓毒症患者氧化应激指标的影响 [J]. *中国急救医学*, 2011, 31(3): 238–240.
- [28] 马晓春, 陈铭铭. 持续性炎症—免疫抑制分解代谢综合征——ICU 滞留患者炎症、免疫及代谢状态新解说 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(9): 514–516.
- [29] 林洪远, 盛志勇. 脓毒症免疫调理治疗的新思路 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(2): 67–69.
- [30] 陈子盛, 傅应云, 林少雄, 等. 乌司他丁联合胸腺肽 α 1 治疗对脓毒症患者疗效的荟萃分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(1): 16–20.
- [31] 姚咏明, 栾樱译. 客观评价脓毒症生物标志物的临床意义 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(9): 517–519.
- [32] 梁英健, 张晓娟, 李鑫, 等. 脓毒症患者血中组织因子、血管性血友病因子与肿瘤坏死因子- α 改变的临床意义 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(2): 104–106.
- [33] 张柳, 安友仲. 脓毒症的阶段性生物标志物 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(8): 509–512.
- [34] Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases [J]. *J Am Coll Nutr*, 2002, 21(6): 495–505.
- [35] Weiss G, Meyer F, Matthies B, et al. Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids [J]. *Br J Nutr*, 2002, 87 Suppl 1: S89–94.
- [36] Mayer K, Seeger W. Fish oil-containing lipid emulsions in patients with sepsis [J]. *Crit Care*, 2010, 14(2): 128.
- [37] Kothari CR. *Research Methodology: Methods and Techniques* [M/OL]. Jaipur: New Age International Publisher, 2004 [2013-06-17]. <http://www2.hemuaf.edu.vn/data/quotuan/Research%20Methodology%20-%20Methods%20and%20Techniques%202004.pdf>.
- [38] Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008, 11(2): 121–127.

(收稿日期: 2013-12-17)

(本文编辑: 李银平)

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》

中国中西医结合学会主办 中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊

全国各地邮局订阅, 邮发代号: 6-93; 本刊社邮购电话: 022-23197150