

ω-3 脂肪酸免疫营养对急性缺血性卒中患者的影响

鲍剑虹 潘思培 郇铮铮 朱伟谦 张旭

(温州医科大学附属第一医院神经内科, 浙江 温州 325000)

【摘要】目的 观察早期肠内营养添加 ω-3 脂肪酸(ω-3PUFA)的免疫营养治疗对急性缺血性卒中患者血脂的影响,并探讨其作用机制。**方法** 选择 2015 年 8 月至 2016 年 2 月温州医科大学附属第一医院神经内科收治的 42 例急性缺血性卒中患者,按照随机数字编码法分为观察组(23 例)和对照组(19 例)。两组患者入院 24 h 内留置胃管,并计算能量需要进行肠内营养,对照组给予自制匀浆液;观察组给予含有 ω-3PUFA 的免疫营养制剂,ω-6PUFA/ω-3PUFA 为 4.9。两组患者分别于治疗 1、7、14、21 d 测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),以及血清 C-反应蛋白(CRP)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平的变化。**结果** 治疗 1 d 两组患者各项血脂和炎性指标比较差异均无统计学意义;随治疗时间延长,两组患者 TC、LDL-C、CPR 和 hs-CRP 呈降低趋势,而 TG 和 HDL-C 则呈升高趋势。与对照组相比,观察组 HDL-C 和 LDL-C 变化更为显著,治疗 7 d 即表现出统计学意义,并持续至 21 d [HDL-C (mmol/L): 7 d 为 0.98±0.24 比 0.83±0.20, 21 d 为 1.24±0.60 比 0.81±0.17; LDL-C (mmol/L): 7 d 为 2.21±0.76 比 2.71±0.72, 21 d 为 1.77±0.39 比 2.20±0.65, $P<0.05$ 或 $P<0.01$];而两组间各时间点其他血脂指标比较差异无统计学意义。观察组 CRP 和 hs-CRP 变化也较对照组更明显,并于 7 d 表现出统计学意义 [CRP (mg/L): 13.78±11.45 比 33.92±25.75, hs-CRP (mg/L): 13.78±9.72 比 32.93±23.35, 均 $P<0.05$]。**结论** 添加 ω-3PUFA 免疫营养可调节缺血性卒中患者的血脂水平,结合其降脂以外的抗炎作用,进一步证实了 ω-3PUFA 的抗动脉粥样硬化的机制是抗炎和免疫调理。

【关键词】 ω-3 脂肪酸; 免疫营养; 卒中,缺血性,急性

Effect of ω-3 fatty acids immune nutrition on patients with acute ischemic stroke Bao Jianhong, Pan Sipei, Li Zhengzheng, Zhu Weiqian, Zhang Xu. Department of Neurology, the First Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

Corresponding author: Zhang Xu, Email: drzhangxu@live.cn

【Abstract】Objective To explore the therapeutic effect of early addition of ω-3 fatty acids (ω-3PUFA) immune nutrition in intestine on blood lipid in patients with acute ischemic stroke and its mechanism. **Methods** Forty-two patients with acute ischemic stroke admitted to Department of Neurology in the First Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University from August 2015 to February 2016 were enrolled, and they were randomly divided into a observation group (23 cases) and a control group (19 cases). The patients in the two groups were given indwelling gastric tube within 24 hours after admission, and the energy demand was calculated for enteral nutrition. The patients in control group were given the homogenized meal configured by Nutriology Department, and those in observation group received the meal containing ω-3PUFA for enteral nutrition with ω-6PUFA/ω-3PUFA being 4.9. The total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), as well as C-reactive protein (CRP) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) were determined on 1, 7, 14, and 21 days after treatment in the two groups, and the changes in above parameters were observed. **Results** There were no statistical significant differences in the parameters of blood lipid and inflammatory factor on the 1st day after treatment between the two groups. With the prolongation of treatment time, TC, LDL-C, CPR and hs-CRP showed a tendency of decrease, and TG and HDL-C presented a tendency of increase in the two groups. Compared with the control group, the changes in HDL-C and LDL-C of observation group were more significant, showing statistical significance on the 7th day after treatment till on the 21st day [HDL-C (mmol/L): 0.98±0.24 vs. 0.83±0.20 on the 7th day, 1.24±0.60 vs. 0.81±0.17 on the 21st day; LDL-C (mmol/L): 2.21±0.76 vs. 2.71±0.72 on the 7th day, 1.77±0.39 vs. 2.20±0.65 on the 21st day, $P<0.05$ or $P<0.01$]. There were no statistical significant differences in other blood lipid parameters at all time points between the two groups. The changes in CRP and hs-CRP of observation group were more significant than those of control group, showing statistical significance on the 7th day after treatment [CRP (mg/L): 13.78±11.45 vs. 33.92±25.75, hs-CRP (mg/L): 13.78±9.72 vs. 32.93±23.35, both $P<0.05$]. **Conclusions** Addition of ω-3PUFA immune nutrition in the meal can regulate the blood lipid levels in patients with ischemic stroke, and besides it can decrease the blood lipid levels, it also has anti-inflammatory effect, further demonstrating it possesses anti-atherosclerosis mechanism.

【Key words】 ω-3 fatty acids; Immune nutrition; Acute ischemic stroke

营养支持对患者的治疗作用是一个不争的事实^[1]。免疫营养不仅能防治营养缺乏,而且能刺激免疫细胞,增强免疫应答功能,维持正常、适度的免疫反应,调控细胞因子的产生和释放,减轻有害或过度的炎症反应,减少感染发生,维持肠屏障功能完整性而减少细菌移位,抑制肿瘤细胞生长,调理营养物质代谢等^[2]。目前研究较多并已开始应用于临床的营养物质包括谷氨酰胺、精氨酸、 ω -3 脂肪酸(ω -3PUFA)、核苷和核苷酸、膳食纤维等。

ω -3PUFA 是目前研究较多并已开始应用于临床的免疫营养物质之一^[3],具有降脂、抗血小板聚集、抗感染及免疫调节等作用^[4]。近年来国内外关于 ω -3PUFA 的研究多集中于心血管疾病、肿瘤、脓毒症感染性疾病、外伤等危重患者^[5],甚至可提高肝移植患者手术成功率^[6]。但对于急性缺血性卒中患者的临床研究国内外较少。本研究探讨添加 ω -3PUFA 的免疫营养治疗对急性缺血性卒中患者血脂的影响,分析其营养支持外的临床价值,并探讨其抗动脉粥样硬化的机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择

1.1.1 入选标准:缺血性卒中符合 1995 年第四届全国脑血管病会议制定的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[7],缺血性卒中伴吞咽障碍和(或)意识障碍患者,经 CT/磁共振(MR)/数字减影血管造影(DSA)证实,发病 7 d 内;吞咽障碍经洼田饮水试验评估为 ≥ 3 级;意识障碍经格拉斯哥昏迷评分(GCS)评估为 8~15 分;预计进食障碍短期(>7 d)不能恢复。

1.1.2 排除标准:持续性生命体征明显不平稳者;持续性胃肠功能明显不正常者;管饲喂养时间 <3 d 者;伴有严重的内分泌和代谢疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、慢性心肺功能不全、接受溶栓治疗者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学要求,并经医院伦理委员会批准,治疗和检测方法取得患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 一般资料及分组:选取温州医科大学附属第一医院神经内科 2015 年 8 月至 2016 年 2 月住院的缺血性卒中患者 46 例,按照随机数字编码法进行分组,分为观察组与对照组,每组 23 例;其中对照组有 1 例患者入院 3 d 后并发脑疝,3 例患者入院 7 d 内因窒息、呼吸衰竭终止试验,故最终纳入研究者 42 例,其中男性 24 例,女性 18 例;年龄 57~90 岁,平均(69.23 \pm 9.90)岁,观察组 23 例、对照组 19 例。

1.3 研究方法

1.3.1 治疗原则:两组均给予抗血小板聚集、降血脂、扩张血管及营养脑细胞等药物。确诊符合入选标准后即于入院 24 h 内实施鼻胃管肠内营养支持治疗。根据《神经系统疾病肠内营养支持操作规范共识 2011 版》^[8],推荐应用经验公式计算能量需要,方法如下。

1.3.1.1 轻症[GCS >12 分或急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 ≤ 16 分]非卧床患者能量为 25~35 kJ \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,糖:脂=7:3~6:4,热:氮=100~150:1。

1.3.1.2 轻症(APACHE II 评分 ≤ 16 分)卧床患者能量为 83.68~104.60 kJ \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,糖:脂=7:3~6:4,热:氮=100~150:1。

1.3.1.3 重症急性应激期患者能量为 83.68~104.60 kJ \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,糖:脂=5:5,热:氮=100:1。

喂养由专职护士完成,采用头高 30°,每天以总能量的 1/4 开始,以 1/4 的量递增,逐渐过渡至全量,速度从慢到快,即首日肠内营养输注 20~50 mL/h,次日起逐渐加至 80~100 mL/h,约 12~24 h 内输注完毕。

1.3.2 观察组:给予免疫营养制剂瑞先(华瑞制药有限公司生产),每 100 mL 含蛋白质 5.6 g、脂肪 5.8 g、 ω -6PUFA/ ω -3PUFA 为 4.9(符合英国 UK=RN II 1991、德国 D-A-CH 2000、美国 US-RDA 2002 营养素参考摄入量推荐标准,推荐为 ω -6/ ω -3 <5)、 ω -3PUFA 0.27 g、 ω -6PUFA 1.32 g、糖类 18.8 g,能量为 627.6 kJ,渗透浓度为 310 mmol/L。

1.3.3 对照组:给予营养科配置的匀浆液,每 100 mL 含蛋白质 4.5 g、脂肪 3.5 g、糖类 14.0 g,能量为 397.5 kJ,渗透浓度为 250 mmol/L。

1.4 观察指标:于治疗 1、7、14、21 d(住院 <21 d 者出院时检测)观察患者的血脂水平,包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),以及血清中 C-反应蛋白(CRP)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 11.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较(表 1):两组性别、年龄、体质量、病变部位、卒中病因分型及营养风险筛查 2002

(NRS2002)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

2.2 两组立普妥使用剂量比较(表 1): 观察组使用立普妥每日平均剂量明显低于对照组($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后血脂水平比较(表 2): 治疗 1 d, 两组 TC、TG、HDL-C、LDL-C 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 治疗 7、14、21 d TC 均较治疗 1 d 明显下降($P<0.01$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。随治疗时间延长,两组血清 TG 逐渐升高,治疗 21 d 明显高于治疗 1 d($P<0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗 7 d 和 14 d HDL-C 较治疗 1 d 时明显下降,但治疗 21 d 时恢复较快,虽高于治疗 1 d,但差异无统计学意义。而对照组随治疗时间延长, HDL-C 持续下降,治疗 7 d 较治疗 1 d 明显下降,治疗 21 d 时进一步下降,差异有统计学意义;且治疗 21 d 时观察组 HDL-C 明显高于对照组(均 $P<0.01$)。两组治疗 7 d 开始随治疗时间延长 LDL-C 均明显下降,14 d 及 21 d 时均较 1 d 明显降低,且观察组下降幅度明显优于对照组(均 $P<0.001$)。

2.4 两组治疗前后炎症指标变化比较(表 2): 入院 1 d 时两组血清 CRP 及 hs-CRP 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。随治疗时间延长,两组 CRP 及 hs-CRP 均逐渐下降,观察组 CRP 治疗 14 d 明显低于治疗 1 d,而对照组至治疗 21 d 时才与 1 d 时出现了统计学差异(均 $P<0.05$)。观察组治疗 7 d 时 CRP 明显低于对照组($P<0.05$);观察组治疗 7 d 时 hs-CRP 较 1 d 明显降低($P<0.05$),而对照组至治疗 21 d 时与治疗 1 d 比较明显降低($P<0.05$);治疗 7 d 观察组 hs-CRP 明显低于对照组($P<0.05$)。

故 $\omega-3$ 脂肪酸免疫营养治疗的观察组 CRP 及 hs-CRP 较对照组改善更快,降低幅度更大。

3 讨论

缺血性卒中急性期患者通常存在高分解、高代谢、营养物代谢异常和机体对营养物质不耐受等特殊表现,因此,对危重患者进行合理、恰当的营养治疗越来越重要^[9]。据统计约有 25%~75% 的脑梗死在 2~5 年内复发,因此脑梗死急性期的治疗,可以促使患者神经功能尽快修复,减少致残率和卒中复发率。

20 世纪 80 年代,丹麦科学家发现,格陵兰岛上的爱斯基摩人心血管发病率明显低于周边国家居民,这与他们饮食中富含 $\omega-3$ PUFAs 有关^[10]。研究表明, $\omega-3$ PUFAs 可增加胆固醇的排泄,抑制内源性胆固醇合成,改变脂蛋白中脂肪酸的组成,增加其流动性,从而降低 TC、LDL-C、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)和升高 HDL-C 水平^[11]。Harris^[12]还报告了 36 个交叉设计和 29 个平行设计的人体研究,提出 <7 g/d(平均 3~4 g/d)、疗程 >2 周的 $\omega-3$ PUFA 摄入不影响总胆固醇水平,使 HDL-C 上升 1%~3%, LDL-C 上升 5%~10%, TG 降低 25%~30%。 $\omega-3$ PUFA 可有效降低严重高 TG 血症(TG >8 147 mmol/L)患者的 TG 水平。Durrington 等^[13]对高脂血症患者用辛伐他汀 10~40 mg/d 和鱼油制剂 Omacor 4 g/d(含 90% $\omega-3$ PUFAs),另一组用相同剂量的辛伐他汀和安慰剂,结果显示鱼油组患者血浆 TG 浓度下降 20%~30%, VLDL-C 浓度下降 30%~40%, LDL-C 未见升高。

本研究结果显示: 两组治疗后 TC 均较治疗 1 d 明显下降,观察组治疗 21 d 血浆 HDL-C 升高、

表 1 $\omega-3$ PUFA 免疫营养观察组和对照组基线资料及立普妥使用剂量比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	体质量(kg, $\bar{x}\pm s$)	病变部位[例(%)]		卒中原因分型[例(%)]		NRS2002 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	NIHSS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	立普妥使用剂量(mg/d, $\bar{x}\pm s$)
		男性	女性			左半球	右半球	大动脉硬化型	心源性栓塞			
对照组	19	11	8	68.47 \pm 11.48	60.63 \pm 11.54	12(63.2)	7(36.8)	15(78.9)	4(21.1)	3.68 \pm 0.58	18.11 \pm 4.78	40.00 \pm 11.54
观察组	23	13	10	69.87 \pm 8.61	59.26 \pm 11.05	10(43.5)	13(56.5)	16(69.6)	7(30.4)	3.82 \pm 0.72	16.78 \pm 4.67	26.95 \pm 12.94 ^a

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$

表 2 $\omega-3$ PUFA 免疫营养观察组和对照组血脂、CRP 及 hs-CRP 变化的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数(例)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	CRP(mg/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组	治疗 1 d	19	5.20 \pm 0.99	1.27 \pm 0.37	1.13 \pm 0.27	3.49 \pm 0.73	38.48 \pm 29.40	40.66 \pm 33.47
	治疗 7 d	19	4.06 \pm 0.90 ^a	1.43 \pm 0.41	0.83 \pm 0.20 ^a	2.71 \pm 0.72 ^a	33.92 \pm 25.75	32.93 \pm 23.35
	治疗 14 d	19	3.58 \pm 0.63 ^a	1.41 \pm 0.41	0.82 \pm 0.23 ^a	2.20 \pm 0.49 ^a	22.48 \pm 20.84	21.53 \pm 18.02
	治疗 21 d	19	3.62 \pm 0.92 ^a	1.49 \pm 0.53 ^b	0.81 \pm 0.17 ^a	2.20 \pm 0.65 ^a	4.54 \pm 2.86 ^a	3.84 \pm 2.50 ^a
观察组	治疗 1 d	23	4.73 \pm 1.38	1.19 \pm 0.56	1.22 \pm 0.32	3.00 \pm 1.15	27.06 \pm 18.96	29.70 \pm 21.39
	治疗 7 d	23	3.61 \pm 0.88 ^a	1.41 \pm 0.51 ^b	0.98 \pm 0.24 ^{ac}	2.21 \pm 0.76 ^{ac}	13.78 \pm 11.45 ^c	13.78 \pm 9.72 ^{ac}
	治疗 14 d	23	3.56 \pm 1.03 ^a	1.50 \pm 1.35 ^a	0.99 \pm 0.29 ^{ac}	2.05 \pm 0.71 ^a	9.79 \pm 9.33 ^a	9.38 \pm 5.83 ^a
	治疗 21 d	23	3.32 \pm 0.86 ^a	1.93 \pm 1.91 ^a	1.24 \pm 0.60 ^d	1.77 \pm 0.39 ^{ac}	5.79 \pm 4.84 ^b	4.40 \pm 4.38 ^a

注: 与治疗 1 d 比较, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$; 与对照组比较, ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$

LDL-C 降低,与 Harris^[12]的研究结果一致。其次本研究发现,观察组患者使用降脂药物的剂量明显低于对照组,说明应用 ω -3PUFA 免疫营养治疗可辅助他丁类药物,从而减少不良反应。分析其机制为: ω -3PUFA 可减少脂肪酸的合成;促进脂肪酸的氧化,抑制肝脏中 VLDL-C 及载脂蛋白 B 的合成和分泌,促进周围组织和肝脏 VLDL-C 残体的清除,从而阻止 VLDL-C 向 LDL-C 转化,起到降脂作用^[14]。 ω -3PUFAs 还可阻断内源性胆固醇的合成,抑制胆固醇在体内的吸收,并刺激胆固醇代谢为胆酸和中性固醇由粪便排出,有效的降低胆固醇^[15]。

意大利心肌梗死生存研究小组(GISSI-P)研究表明,补充 ω -3PUFA 可预防冠心病的发生,改善冠心病患者的预后。给予心肌梗死(心梗)患者二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)850 mg/d 或维生素 E 300 mg/d 干预,死亡和非致死性心梗、卒中分别减少了 10%或 15%;后期随访结果也提示,90 d 后总病死率或 120 d 后猝死率均下降^[16]。

缺血性卒中的主要病理基础是动脉粥样硬化(AS)斑块形成。AS 斑块局部的免疫介导、炎症反应和血栓形成是缺血性卒中发生发展的中心环节,而斑块中各种炎性因子和细胞通过不同的信号途径引起内皮损伤,使斑块趋于不稳定^[17]。而 ω -3PUFA 正是通过以下途径达到抗 AS 作用的:① ω -3PUFA 家族亚麻酸的重要产物 EPA 是二十烷类合成的前体物质,增加 EPA 衍生类物质的合成能减少前炎性介质、增加抗炎介质的释放^[18],也可减少血小板聚集和抑制内皮细胞的活化; ω -6PUFA 是花生四稀酸类物质的前身,来源于花生四稀酸的前列环素(PGI₂)是强大的舒血管物质,血栓素 A₂(TXA₂)可刺激血小板聚集和产生血管收缩反应,而 5-脂氧酶代谢产物白细胞三烯与炎症反应和 AS 的形成密切相关。EPA 和 DHA 可以减少血小板聚集,收缩血管^[19]。② ω -3PUFA 能抑制导致 AS 细胞因子的产生。③ ω -3PUFA 可调节血管炎症的发生和斑块的稳定:在英国的里程碑研究中^[20],给予 188 例等待颈动脉内膜切除术的患者 1.4 g/d ω -3PUFA 后平均 42 d(7~189 d),AS 的斑块稳定性增加,显微镜下观察斑块处巨噬细胞数目明显减少,斑块易损性降低,破裂减少。由于易损斑块和破裂斑块是急性冠脉事件的主要决定因素,可以解释鱼油对于致死性心梗的保护作用,并且可以减轻潜在的血管炎症反应。本研究还发现,观察组炎性指标 CRP 及 hs-CRP 均明显降低,进一步支持了 ω -3PUFA 抗脑血管病患

者 AS 的机制。

综上所述,添加 ω -3PUFA 不仅可以协同他汀类药物联合降脂,而且可能增强二者的非调脂优势。至于其是否对缺血性卒中患者体内 TXA₂ 及血管细胞黏附分子和 E-选择素等产生影响,还有待下一步大样本的长时期随访研究证实。

参考文献

- [1] 王宝恩. 应重视和大力提倡临床营养支持[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18(10): 578-579.
- [2] Mühlhling J, Fuchs M, Fleck C, et al. Effects of arginine, L-alanyl-L-glutamine or taurine on neutrophil (PMN) free amino acid profiles and immune functions in vitro [J]. Amino Acids, 2002, 22(1): 39-53.
- [3] 张勇, 张小峰. ω -3 脂肪酸对重症急性胰腺炎早期调控机制研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(33): 283-285.
- [4] 王云玲, 曹景玉, 吴力群, 等. ω -3 脂肪酸对肝部分切除术后患者炎症反应和免疫功能的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2011, 19(3): 162-166.
- [5] 莫嫣嫣, 胡小兰, 常丽丽, 等. 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[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 142-147.
- [6] 于立新, 康美尼, 刘懿禾, 等. 肠内免疫营养对肝移植患者术后早期营养状态和免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(3): 183-185.
- [7] 佚名. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [8] 宋轶, 王亮, 邱一真, 等. 不同肠内营养制剂对危重患者血糖稳定性及炎性介质的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(3): 272-275.
- [9] 中华医学会肠外肠内营养学分会神经疾病营养支持学组. 神经系统疾病肠内营养支持操作规范共识(2011 版)[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(11): 787-791.
- [10] Dyerberg J, Bang H O. Observations on populations in Greenland and Denmark, in nutritional evaluation of long-chain fatty acids [M]. New York: Academic Press, 1981.
- [11] Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review [J]. Atherosclerosis, 2006, 189(1): 19-30.
- [12] Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies [J]. Am J Clin Nutr, 1997, 65(5 Suppl): 1645S-1654S.
- [13] Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia [J]. Heart, 2001, 85(5): 544-548.
- [14] Harris WS. n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies [J]. Lipids, 1996, 31(3): 243-252.
- [15] Geelen MJ, Schoots WJ, Bijleveld C, et al. Dietary medium-chain fatty acids raise and (n-3) polyunsaturated fatty acids lower hepatic triacylglycerol synthesis in rats [J]. J Nutr, 1995, 125(10): 2449-2456.
- [16] Anon. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico [J]. Lancet, 1999, 354(9177): 447-455.
- [17] Anand RG, Alkadri M, Lavie CJ, et al. The role of fish oil in arrhythmia prevention [J]. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2008, 28(2): 92-98.
- [18] 邹秀丽, 吴铁军, 曲爱君, 等. 全胃肠外营养联合 ω -3 鱼油脂肪乳对全身炎症反应综合征患者血清炎症介质释放的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(5): 259-261.
- [19] 毕铭华, 李敏, 王惠吉, 等. 脂肪乳肠外营养在危重症患者中的应用[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18(10): 632-633.
- [20] Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2003, 361(9356): 477-485.

(收稿日期: 2016-06-13)
(本文编辑: 邸美仙 李银平)