

·指南与共识·

鱼油脂肪乳剂临床应用中国专家共识 (2022 版)

中华医学会肠外肠内营养学分会

通信作者:朱明炜,北京医院普通外科/临床营养科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730,Email:zhumw2013@163.com;杨桦,重庆市人民医院普通外科,重庆 400013,Email:hwbyang@126.com

【摘要】 鱼油脂肪乳剂是临床上一种常用的治疗型脂肪乳剂,主要生理作用是调节机体炎症反应和减轻免疫抑制,作为肠外营养中的重要组成部分,鱼油脂肪乳剂可改善外科和重症等患者的临床结局。为推动鱼油脂肪乳剂的规范化应用,中华医学会肠外肠内营养学分会组织国内外科、重症、肿瘤、老年、儿科、创伤、药学和循证医学等相关领域的专家学者,遵循德尔菲法则,参照最新临床指南编写国际标准规范,广泛检索国内外文献,总结最新临床证据,结合我国专家临床经验,撰写《鱼油脂肪乳剂临床应用中国专家共识(2022 版)》,旨在规范鱼油脂肪乳剂的临床应用,践行患者受益的宗旨。

【关键词】 肠外营养; 鱼油脂肪乳; ω -3 多不饱和脂肪酸; 营养治疗; 专家共识

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-C&T-B-094)

Chinese expert consensus on clinical application of fish oil lipid emulsion (2022 edition)

Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition

Corresponding authors: Zhu Mingwei, Department of General Surgery and Clinical Nutrition, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: zhumw2013@163.com; Yang Hua, Department of General Surgery, Chongqing General Hospital, Chongqing 400013, China, Email: hwbyang@126.com

【Abstract】 Fish oil fat emulsion is a clinical commonly used therapeutic fat emulsion for patients. Its main physiological function is to regulate inflammatory response and reduce immune suppression. As an important component of parenteral nutrition, fish oil fat emulsion can improve the clinical outcome of surgical and critically ill patients. In order to promote the standardization of the fish oil fat emulsion application, the Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition organizes domestic experts in general surgery, critical care medicine, oncology, geriatrics, pediatric, traumatology, clinical pharmacy, and evidence-based medicine to write the *Chinese expert consensus on clinical application of fish oil lipid emulsion (2022 edition)*. The preparation of this consensus is following the Delphi method, in accordance with international standards for the compilation of the latest clinical guidelines, extensive searching domestic and foreign literatures, and combining the clinical experience of Chinese experts, in order to standardize the clinical application of fish oil fat emulsion and benefit patients.

【Key words】 Parenteral nutrition; Fish oil lipid emulsion; ω -3 polyunsaturated fatty acid; Nutritional therapy; Expert consensus

Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Science (2021-I2M-C&T-B-094)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220725-00426

收稿日期 2022-07-25

引用本文:中华医学会肠外肠内营养学分会. 鱼油脂肪乳剂临床应用中国专家共识(2022 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(10): 1313-1325. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220725-00426.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



一、引言

鱼油脂肪乳剂是临床上一种常用的治疗型脂肪乳剂,主要生理作用是调节机体炎症反应和减轻免疫抑制。国内外大量研究证实鱼油脂肪乳剂作为肠外营养中的重要组成部分,可改善外科和重症等患者的临床结局^[1-2]。为推动鱼油脂肪乳剂的规范化应用,中华医学会肠外肠内营养学分会牵头组织国内外科、重症、肿瘤、老年、儿科、创伤、药学和循证医学等相关领域的专家学者,遵循德尔菲法则,参照最新临床指南编写国际标准规范和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》^[3],广泛检索国内外文献,总结最新临床证据,结合我国专家临床经验,撰写《鱼油脂肪乳剂临床应用中国专家共识(2022版)》,并在国际实践指南注册平台完成注册申请(IPGRP-2022CN183)。

二、共识形成方法

本共识坚持以 PICOS(即患者类型、干预措施或诊断试验、对照/替代措施、结局、研究设计)为导向,证据级别与推荐并重,服务于临床的宗旨。编写中将《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》作为方法学基础,将 GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)协作网 II 的标准作为质量控制标准,并结合我国肠外营养中鱼油脂肪乳剂应用现状。中华医学会肠外肠内营养学分会领导并组建共识编写团队,设立文献支持小组并确定主要的文献检索策略,包括以下内容:检索文献为近 20 年国内外发表文献;关键词为 Fish Oil、 ω -3 Fatty Acid、Lipid Emulsion、Parenteral Nutrition、Intensive Care Unit、Surgery、Cancer、Home Parenteral Nutrition、Pediatric、Pharmacoeconomics、Drug Interaction、鱼油脂肪乳、 ω -3 脂肪酸、脂肪乳、肠外营养、重症、手术、肿瘤、家庭肠外营养、儿科、药物经济学、药物相互作用。二级数据库为 Guideline Clearing House、Cochrane Library、Sum Search;一级数据库为 Medline、EMBASE、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库等。

牛津循证医学中心(OCEBM)的分级系统是国内外指南编写中既往常用的证据分级方法。近年来,随着指南方法学的发展,研究者认识到 OCEBM 分级系统存在缺点,如推荐意见分级过多,过于琐碎,将证据级别与推荐强度简单直接挂钩,证据和推荐意见分级缺乏客观、可操作的标准,易产生较大主观性等。GRADE 工作组近年来提供更好的证

据分级系统和推荐强度分级系统,越来越多的国际性学术组织采用该系统更新指南,例如美国肠外肠内营养学会(ASPEN)和欧洲临床营养与代谢协会(ESPEN)于 2016—2021 年推出的各种治疗指南均采用 GRADE 系统。鉴于此,经集体讨论,本共识采用 GRADE 分级系统替代 OCEBM 系统。

药物经济学评价是评估临床干预措施(如特定药品或治疗方案)经济成本和健康产出的重要依据。目前,药物经济学领域尚无明确的证据质量分级标准,本共识参考国际药物经济学与结果研究学会(ISPOR)制订的卫生经济学评价报告规范(CHEERS)进行评价^[4]。

本共识按照“问题、推荐意见(证据级别、推荐级别)、证据简述”的基本框架进行阐述。临床问题定义为:在何种人群,采用何种干预措施/诊断试验可能会带来怎样的结局,这种干预措施/诊断试验若存在其他替代/对照措施,比较之下是否更好/更差/相似?根据临床问题检索证据,并进行证据合成,形成推荐意见。再总结关键性临床问题的证据,并充分考虑卫生经济学效益后作出结论。当一项干预措施的益处>风险且经济上可负担时,推荐意见为“强烈推荐”。当获益减弱或风险增加时,推荐意见降级为“弱推荐”。反之,当风险>益处或获益甚少而经济上负担甚大时,推荐意见为“强烈不推荐”或“不推荐”。当证据不足或高质量证据很少时,可以给出专家意见,同样需要考虑获益与风险及其经济负担。对于有分歧的推荐意见,采用德尔菲法则,通过编写支持小组与各专业领域的专家们讨论,达成循证共识进而解决分歧。共识定稿后,所有推荐意见及其推荐强度采用专家投票方式进行。参加投票的专家包括中华医学会肠外肠内营养学分会全体委员及部分特邀的相关领域专家,共发送 200 份,完整回复 172 份。投票采用线上方式,投票专家对每一条推荐意见及其推荐强度在线上平台中勾选“强烈同意、同意、不同意、强烈不同意”4 个选项中的 1 项。推荐意见获得的“强烈同意”+“同意”票数 $\geq$ 投票专家总数的 50%,被认为在领域专家中达成共识,可以公布。

三、关键问题及推荐意见

大豆油来源的脂肪乳剂富含 ω -6 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs),主要通过花生四烯酸途径,增加机体炎性细胞因子的生成,加重炎症反应、抑制免疫功能,增加重症患者感染风险^[5]。鱼油脂肪乳剂中的 ω -3 PUFAs,进入体内



主要代谢为二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA),在多种酶的催化下产生生物活性较低的 3 系列血栓素、前列腺素以及 5 系列的白三烯,竞争性抑制 ω -6 PUFAs 代谢,参与炎症反应调控^[6]。同时产生特异性促炎症消退介质,如消退素、保护素、噬毒素等,这类炎症介质也可下调炎症反应,维持正常炎症应有的组织修复、清除病原体等生理作用^[7]。 ω -3 PUFAs 还可通过过氧化物酶体增殖物激活受体抑制核因子 κ B,从而避免产生过多的促炎细胞因子,减轻炎症造成的全身组织器官损伤,改善预后^[8-9]。 ω -3 PUFAs 还可影响细胞膜的流动性。细胞膜由脂质双分子层构成,具有流动性。细胞膜中 ω -3 PUFAs 含量升高时,膜的流动性和可塑性增强,改变了膜上连接酶、受体或离子通道的功能,从而改变信号传导,抑制促炎介质的形成,影响细胞因子的表达,起到调节炎症和免疫反应的作用^[8,10]。此外,有证据显示:补充 ω -3 PUFAs 可提高 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比例,增加 B 细胞的特异性抗体产生,提高 NK 细胞的细胞毒性,加强巨噬细胞吞噬病原微生物的能力,从而增强免疫力,降低感染风险^[11]。近年的研究结果显示: ω -3 PUFAs 还可降低 TG 和 PLT 水平,并通过调节氧脂素直接抑制炎症^[12]。

问题 1: 鱼油脂肪乳剂适合哪些重症患者?

共识 1: 重症患者应用鱼油脂肪乳剂,可减轻全身性炎症反应,保护肺、肝脏等脏器功能,减少肠外营养相关性肝病的发生。(证据 A, 强烈推荐, 100.0%)

共识 2: 推荐对于急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和(或)急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒症、重症胰腺炎、严重创伤(大手术、大面积烧伤、复合伤等)、重型颅脑损伤等患者,需要肠外营养时可给予常规剂量的鱼油脂肪乳剂。(证据 A, 强烈推荐, 99.4%)

共识 3: 重型新型冠状病毒肺炎患者的肠外营养处方中,可增加脂肪供能比和鱼油脂肪乳剂,以减轻炎症反应和维护器官功能。(证据 C, 强烈推荐, 98.3%)

国内研究发现重症患者应用鱼油脂肪乳剂治疗后,可减轻全身性炎症反应,减少神经胶质和神经元细胞损害,有神经保护作用,可增强患者细胞免疫功能,减少肝功能损害(尤其在减轻胆汁淤积方面)^[13-15]。与标准营养制剂比较,腹部大手术患者术后给予鱼油脂肪乳剂可显著降低肝功能指标

(ALT 和 AST)、胆红素和脂肪酶^[16]。马麟等^[17]对 76 例接受全肠外营养治疗患者的 RCT 结果显示:鱼油脂肪乳剂能改善成年人长期肠外营养患者的肝脏功能,降低肠外营养相关性肝病(parenteral nutrition associated liver disease, PNALD)发生率,但是并不能阻止肝纤维化和肝硬化的进展。

鱼油脂肪乳剂可降低肺动脉压,改善肺血管通透性及肺功能,可明显改善脓毒症和 ARDS 患者的氧合作用,降低 ARDS 病死率,缩短机械通气时间与 ICU 停留时间,改善预后^[18]。Tao 等^[19]的研究结果显示:接受鱼油脂肪乳剂可缩短脓毒症患者的机械通气时间。但该研究表现出异质性而且样本量较小。

已有的研究结果显示:重型新型冠状病毒肺炎患者血清中 IL-6、IL-8 和 TNF- α 等细胞因子水平明显增加,并与其病程发展密切相关,炎症风暴也成为重症死亡的最主要原因^[20-21]。有研究结果显示:添加鱼油脂肪乳剂能降低肺炎的发生风险^[22]。重型新型冠状病毒肺炎患者常出现以心、肺为主的脏器功能损害,开展机械通气甚至体外膜氧合器治疗等会影响胃肠道功能。肠外营养成为常用的治疗方法,国内外多项指南建议在肠外营养处方中使用鱼油脂肪乳剂,以减轻炎症反应,维护器官功能^[23-24]。

1 项纳入 26 项研究 1 733 例重症患者的 Meta 分析结果显示:添加鱼油脂肪乳剂的肠外营养在缩短总住院时间和降低 28 d 病死率方面有潜在益处^[25]。林婷婷等^[26]纳入 794 例重症患者的 Meta 分析结果显示:给予鱼油脂肪乳剂能显著降低脓毒症患者的 TNF- α 水平,改善氧合指数,缩短 ICU 住院时间和总住院时间,降低 28 d 病死率。Dushianthan 等^[27]的研究也予以佐证。国外指南建议对重症肺炎患者给予含鱼油的脂肪乳剂^[28]。

虽然部分研究结果显示:对包括 ALI 的重症患者,通过肠内途径补充鱼油制剂,临床获益并不明显^[29-31]。但也有多项研究结果证实:富含 ω -3 PUFAs 的肠内营养配方对于 ALI 和(或)ARDS 和脓毒症患者,在缩短术后住院时间、机械通气时间和降低病死率等方面有积极效果^[26, 32]。

问题 2: 重症患者应用鱼油脂肪乳剂的推荐剂量?

共识 4: 鱼油使用剂量为 0.1~0.2 g/(kg·d),可降低重症患者病死率,减少感染并发症和缩短总住院时间。(证据 B, 强烈推荐, 100.0%)

国际脂肪酸和脂质研究协会(ISSFAL)建议健



康人每天摄入 0.5 g 的 EPA 和 DHA。对于重症患者,其生物学效应具有剂量依赖性,鱼油剂量为 0.1~0.2 g/(kg·d)达到的 ω -6/ ω -3 PUFAs 比例(质量比 2:1~4:1)对预后具有正面影响。1 项纳入 31 项 RCT 合计 1 450 例慢性代谢性疾病患者的荟萃分析结果显示:低比例的 ω -6/ ω -3 PUFAs(质量比 2.5:1)补充可以明显降低 TNF- α (标准化均差=-0.270, 95%CI 为-0.433~-0.106, $P=0.001$)和 IL-6(标准化均差=-0.153, 95%CI 为-0.260~-0.045, $P=0.005$)水平^[33]。Heller 等^[34]的研究结果显示:肠外营养中鱼油剂量为 0.1~0.2 g/(kg·d)时,对提高生存率、减少感染率和总住院时间最有利;剂量为 0.15~0.20 g/(kg·d)时,抗菌药物的使用量可降低约 26%。

问题 3: 鱼油脂肪乳剂对围手术期需要肠外营养的患者有无益处?

共识 5: 围手术期肠外营养中添加鱼油脂肪乳剂,可维护肝功能和免疫功能,减少大手术后感染并发症和缩短术后住院时间,并且安全。(证据 A, 强烈推荐,98.8%)

共识 6: 对肠内营养喂养不足,需要补充性肠外营养的外科术后患者,建议添加鱼油脂肪乳剂。(证据 B, 弱推荐,96.5%)

共识 7: 对于行肝移植患者,术后肠外营养处方中添加鱼油脂肪乳剂可减少肝功能损伤和术后并发症。(证据 C, 弱推荐,98.3%)

与标准肠外营养比较,外科 ICU 患者围手术期使用包括鱼油脂肪乳剂的肠外营养可降低术后 IL-6 和 TNF- α 水平,增加单核细胞 HLA-DR 的表达^[35]。1 项在外科手术患者中应用脂肪乳剂的 Meta 分析,共纳入 19 项 RCT(1 167 例患者),结果显示:与使用不含鱼油的脂肪乳剂(如大豆油、椰子油或橄榄油)比较,补充鱼油脂肪乳剂可以降低感染并发症发生率($OR=0.44$, 95%CI 为 0.30~0.65, $P<0.000 1$),缩短总住院时间(加权均数差=-2.70, 95%CI 为-3.60~-1.79, $P<0.000 01$)^[36]。另 1 项在胃肠道手术后应用脂肪乳剂对临床结局影响的 Meta 分析,共纳入 17 项临床试验,结果显示:添加鱼油脂肪乳剂的肠外营养可以降低感染并发症发生率($OR=0.43$, 95%CI 为 0.28~0.67)、缩短总住院时间(平均差=-1.69, 95%CI 为-2.72~-0.66)和 ICU 住院时间(平均差=-0.33, 95%CI 为-0.51~-0.14)^[37]。1 项包含 1 502 例外科患者的系统性 Meta 分析结果显示:肠外营养中添加鱼油脂肪乳剂在术后感染率、ICU 住院时间和总住院时间方面有显著优势^[38]。在择期

手术前进行 72 h 的短期鱼油脂肪乳剂输注,可改善胃肠道肿瘤患者术后免疫反应^[39]。同样对于胃肠道恶性肿瘤术后应用脂肪乳剂的 Meta 分析结果显示:添加鱼油脂肪乳剂的肠外营养可以显著缩短术后住院时间(平均差=-1.88, 95%CI 为-2.42~-1.34, $P<0.000 01$)和术后 ICU 时间(平均差=-0.32, 95%CI 为-0.51~-0.13, $P=0.000 9$)^[40]。

与大豆油比较,鱼油脂肪乳剂具有更好的肝脏保护作用。Meta 分析结果显示:手术患者肠外营养中添加鱼油脂肪乳剂可显著改善肝功能^[37]。1 项在行原位肝移植患者中进行的前瞻性 RCT 结果显示:使用肠外营养后患者蛋白质代谢和营养状况明显改善,添加鱼油脂肪乳剂可以显著减少移植肝脏的损伤^[41]。在肝移植后使用鱼油脂肪乳剂 7 d,患者的缺血再灌注肝脏损伤、感染发病率和移植后住院时间方面有显著优势^[42]。对于肠外和肠内使用 ω -3 PUFAs,Lei 等^[43]的系统性 Meta 分析结果显示:肝移植后的感染并发症发生率未见明显差别。

问题 4: 什么疾病状态和治疗状态下的肿瘤患者,需要补充鱼油脂肪乳剂?

共识 8: 接受抗肿瘤治疗(如放、化疗)的恶性肿瘤患者,使用鱼油脂肪乳剂,可减轻治疗相关不良反应,改善生命质量。(证据 C, 弱推荐,95.9%)

共识 9: 对于肿瘤恶病质患者,鱼油可下调炎症水平,改善免疫功能,促进食欲以及维持体质量和(或)骨骼肌质量,从而发挥缓解恶病质的作用。(证据 C, 弱推荐,96.5%)

鱼油脂肪乳剂联合化疗药物的相关研究主要在进展期消化道肿瘤患者中进行,包括胃、食管、胰腺;常用剂量为 4~10 g/d EPA+DHA;临床获益主要为降低化疗相关不良反应,增强化疗疗效,降低炎症因子水平和血栓栓塞发生率,提高患者生命质量。2016 年的 1 项体外试验发现:EPA 和(或)DHA 可增强吉西他滨对胰腺癌细胞的抗增殖和抗侵袭能力^[44]。2017 年,Arshad 等^[45]在接受吉西他滨治疗的胰腺癌患者中进行单臂 II 期试验,结果显示:吉西他滨联合鱼油脂肪乳剂(4.3~8.6 g/d EPA+DHA),可提高化疗缓解率(14.3%)和疾病控制率(85.7%)。另外,47.2%的患者整体健康评分(生命质量评分的细分条目)与基线相比提升>10%^[45]。另 1 项晚期食管癌和胃癌患者的研究结果显示:EOX 化疗方案(表阿霉素、奥沙利铂和卡培他滨)联合鱼油脂肪乳剂[0.04 g/(kg·d)EPA+0.046 g/(kg·d)DHA]相比对照组(不添加鱼油),可降低由化疗引



起的恶心、呕吐(0 比 19%, $P=0.04$)和血栓栓塞(0 比 19%, $P=0.04$)发生率,以及 VEGF ($P=0.002$)、TNF- α ($P<0.0001$)和 IL-2 ($P=0.009$)水平,并显著提高病理学部分缓解率(73% 比 39%, $P=0.03$);但两组患者生存情况比较,差异无统计学意义^[46]。

相比静脉注射鱼油脂肪乳剂,在化疗患者中,进行口服和(或)肠内补充 ω -3 PUFAs 的研究范围更广泛,主要集中在肺癌、结直肠癌、乳腺癌患者中。口服和(或)肠内的补充剂量通常为 0.6~2.2 g/d EPA+DHA,最高为 4.0 g/d EPA+DHA。目前的证据显示:针对化疗患者,最佳剂量需要达到 2.0~2.2 g/d EPA+DHA。临床获益主要体现在体质量和(或)肌肉量的维持,化疗相关并发症的缓解(如周围神经病变),化疗疗效的增强,以及炎症水平和生命质量的改善^[47-51]。

消化道肿瘤中有 40%~70% 的患者伴有恶病质^[52]。炎症和代谢的变化,食欲下降,骨骼肌丢失都是肿瘤恶病质非常典型的临床特征。大量研究结果显示: ω -3 PUFAs 可以改善食欲,维持体质量和(或)肌肉量,且具有抗炎作用,这些潜在益处可能对肿瘤恶病质的防治起作用^[53-54]。对于接受化疗且有体质量丢失风险或营养不良风险的晚期恶性肿瘤患者,可补充 ω -3 PUFAs 或鱼油,以稳定或改善食欲、食物摄入、瘦体重和体质量^[55]。目前大部分与肿瘤恶病质相关的研究,均以口服或肠内营养的方式补充 ω -3 PUFAs,常用剂量为 EPA:2.0~2.2 g/d;DHA:0.9~1.1 g/d^[53-54,56-57]。静脉补充的相关研究较少。

问题 5:在肿瘤患者中,口服和(或)肠内摄入 ω -3 PUFAs 是否优于静脉注射?

共识 10:目前尚无证据表明口服和(或)肠内摄入 ω -3 PUFAs 的临床效果优于静脉注射,应评估患者胃肠道功能和疾病状况后进行选择。(证据 C,弱推荐,95.9%)

现有研究结果显示:静脉注射鱼油脂肪乳剂可使 ω -3 PUFAs 快速被血浆、细胞和组织摄取,从而增加细胞膜 ω -3 PUFAs 的含量,并降低 ω -6/ ω -3 的比值,此优势可潜在诱导 ω -3 PUFAs 在细胞中快速发挥生物学效应,并促进形成抗炎和抗凝微环境^[58-60]。1 项 II 期临床试验,对正在接受姑息性化疗的晚期食管癌、胃癌患者静脉注射鱼油脂肪乳剂 [0.04 g/(kg·d) EPA+0.046 g/(kg·d) DHA],每周 1 次,最长持续 6 个月,结果显示:每次结束静脉注射鱼油脂肪乳剂 15 min 后,受试者血清非酯化脂肪

酸中的 EPA 和 DHA 都显著增加,分别平均增加 18.5 倍和 7.0 倍;且 ω -6/ ω -3 比值显著降低(3.5 比 1.0, $P<0.001$)^[58]。随着每周持续输注鱼油脂肪乳剂,血浆磷脂酰胆碱和 RBC 膜中 EPA 的含量也增加。另 1 项在进展期胰腺癌患者中的 II 期临床研究得出相似结论,并且发现在整个试验过程中,RBC 膜对 EPA 和 DHA 的摄取具有持续性^[59]。与口服补充剂比较,静脉注射有更好的依从性和更高的 ω -3 PUFAs 摄入水平。通常,口服 ω -3 PUFAs 的常用剂量为 0.6~4.0 g/d EPA+DHA,但是静脉注射鱼油脂肪乳剂可达到 4~10 g/d EPA+DHA;且患者对高剂量鱼油脂肪乳剂注射的耐受性较好,不良事件如脂肪超载综合征、高 TG 血症等均较少,但对于患者长期临床结局的影响仍然值得探讨^[46,60]。此外,对于存在吞咽困难、消化道梗阻等不适宜口服补充且缺乏肠内营养途径的患者,静脉注射 ω -3 PUFAs 可能是更优选择^[46,58,60]。值得注意的是,静脉补充 ω -3 PUFAs 经过胃肠道,临床作用机制也发生改变。有研究结果显示:膳食摄入富含 ω -3 PUFAs 的食物,可通过改变结肠上皮细胞脂肪酸结构和微小 RNA 表达谱,对结直肠癌发挥保护作用^[61]。因此,在临床实践中,应综合考虑选择最适合的补充途径。

问题 6:鱼油脂肪乳剂是否适合儿科患者使用?

共识 11:儿科患者肠外营养治疗中使用含鱼油的脂肪乳剂安全、有效。(证据 C,强烈推荐,97.7%)

共识 12:对于肠衰竭发生肝功能损害的患儿,首选鱼油脂肪乳剂,用于阻止肠外营养相关胆汁淤积的进展或逆转肝功能损害。(证据 C,强烈推荐,98.8%)

共识 13:对于未发生肠外营养相关性胆汁淤积肠衰竭患儿,选择含鱼油的多种油脂肪乳剂可以显著降低肝功能损害发生率。(证据 C,弱推荐,95.4%)

鱼油脂肪乳剂富含 ω -3 PUFAs 和少量植物甾醇,与大豆油脂肪乳剂比较,肝毒性更小。国内外多项研究和 Meta 分析证实,包含鱼油脂肪乳剂的肠外营养对儿科患者,特别是早产儿安全、有效^[62-64]。国内外关于鱼油脂肪乳剂使用剂量的研究均未发现严重不良反应,临床应用较安全。Gura 等^[65]对 19 例胆汁淤积的短肠综合征患儿使用鱼油脂肪乳剂 1 g/(kg·d),发现鱼油脂肪乳剂能够显著降低患儿胆汁淤积水平,证实鱼油脂肪乳剂安全、有效。多项研究未发现必需脂肪酸缺乏、生长迟缓等不良反应^[66-68]。在美国,鱼油脂肪乳剂获批作为



肠衰竭婴幼儿和儿童肠外营养相关性胆汁淤积 (parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC) 脂肪酸和能量的唯一来源^[69]。含鱼油的多种油脂脂肪乳剂 (简称 SMOF, 其中包含 30% 大豆油、30% 中链 TG、25% 橄榄油和 15% 鱼油) 在婴儿和儿童中的安全性已被证实^[62]。1 项随机双盲研究结果显示: SMOF 脂肪乳剂组和大豆油脂脂肪乳剂组在不良反应、血清 TG、生命体征、局部耐受性和实验室检查方面比较, 差异均无统计学意义, 并且发现其对早产儿的胆汁淤积、 ω -3 PUFAs 和维生素 E 水平有潜在的有益影响^[62]。另外 1 项单中心双盲研究中, 28 例家庭肠外营养患儿分别接受 SMOF 脂肪乳剂和大豆油脂脂肪乳剂治疗, 结果显示: 两组安全性比较, 差异无统计学意义, SMOF 脂肪乳剂组患儿血清 TBil 水平明显下降, 并在不改变脂质过氧化的情况下增加 ω -3 PUFAs 和 α -生育酚水平^[70]。

关于鱼油脂脂肪乳剂逆转胆汁淤积的初步证据, 在 2 例终末期肝病的肠外营养依赖型婴儿中, 用纯鱼油 [1 g/(kg·d)] 替代传统大豆油 [3 g/(kg·d)] 脂肪乳剂治疗 60 d 后, DBil 水平下降, 胆汁淤积消失^[65]。大多数病例研究和单中心研究支持改用鱼油脂脂肪乳剂, 婴儿 PNAC 的逆转率较高^[71-73]。1 项双盲、安慰剂对照研究直接比较接受大豆油脂脂肪乳剂和鱼油脂脂肪乳剂的婴儿 PNAC 逆转情况, 该研究将已发展为 PNAC 的婴儿随机分为含有 1 g/(kg·d) 的鱼油脂脂肪乳剂全肠外营养组或大豆油脂脂肪乳剂全肠外营养组, 治疗时间 ≥ 2 周, 评估 DBil 水平, 发现鱼油脂脂肪乳剂确实阻止疾病发展; 而且, 一旦婴儿过渡到肠道喂养, 接受鱼油脂脂肪乳剂的婴儿比接受大豆油脂脂肪乳剂者 DBil 下降更快^[74]。Nehra 等^[75]关于鱼油脂脂肪乳剂是在肠外营养开始时使用还是在 PNAC 发生时使用的研究结果显示: 当脂肪乳剂的剂量为 1 g/(kg·d) 时, 不同脂肪乳剂之间的 PNAC 患病率比较, 差异无统计学意义, 因为两组都没有发生 PNAC。该研究证实鱼油脂脂肪乳剂可有效逆转 PNAC。

多项临床研究报道了 SMOF 脂肪乳剂在解决 PNAC 方面的疗效。有 RCT 和临床研究结果显示: SMOF 脂肪乳剂临床有益^[76-79]。然而, 当对具有严格排除标准的荟萃分析数据进行分组比较时, SMOF 脂肪乳剂未能显示对 PNAC 治疗的积极影响^[80-81]。Lam 等^[82]的研究结果显示: 长期接受 SMOF 脂肪乳剂 (>4 周) 组患儿结合胆红素升高水平显著低于大豆油脂脂肪乳剂组 [剂量为 2.2 g/(kg·d) 比 2.1 g/(kg·d)]。Ferguson 等^[83]对 107 例肠衰竭患者的回

顾性分析结果显示: 44.8% 的患者在接受大豆油脂脂肪乳剂治疗时发生 PNAC, 而在接受含鱼油的 SMOF 脂肪乳剂治疗的患者中只有 30% 发生 PNAC。

问题 7: 鱼油脂脂肪乳剂在儿科适宜的使用剂量?

共识 14: 婴幼儿肠外营养中鱼油脂脂肪乳剂推荐剂量为 1 g/(kg·d), 常规使用不会引起必需脂肪酸缺乏; 对于营养不良, 特别是合并必需脂肪酸缺乏 (essential fatty acid deficiency, EFAD) 症状或体征的患儿, 可考虑适当增加肠外营养中鱼油脂脂肪乳剂量 [1.5 g/(kg·d)]。(证据 B, 强烈推荐, 98.3%)

共识 15: 在全肠外营养中, 多种油脂脂肪乳剂 (含鱼油) 中儿童的最大推荐剂量为 3 g/(kg·d), 早产儿和足月儿可根据病情适当增加。(证据 C, 弱推荐, 95.4%)

多项研究结果显示: 肠外营养中使用鱼油脂脂肪乳剂 1 g/(kg·d) 对于 PNAC 患儿有较好疗效^[71-74]。1 项多中心研究结果显示: 单用鱼油脂脂肪乳剂 1 g/(kg·d) 可显著改善胆汁淤积、降低 AST 水平, 降低肝脏移植率^[84]。由于 EPA 和 DHA 含量很高, 而亚油酸和亚麻酸含量较低, 研究者最初担心使用鱼油脂脂肪乳剂会引起 EFAD。但是, 有研究结果显示: 每天给予适当剂量 [1 g/(kg·d)] 的鱼油脂脂肪乳剂可有效维持必需脂肪酸浓度^[85]。少数 PNAC 伴营养不良的患儿, 需要更高剂量的脂肪乳剂才能避免 EFAD。1 项研究报告接受鱼油脂脂肪乳剂的营养不良婴儿, 当鱼油脂脂肪乳剂剂量为 1 g/(kg·d) 时出现 EFAD, 当剂量增加至 1.5 g/(kg·d) 时, EFAD 得到解决^[86]。因此, 对于存在营养不良、肠内营养摄入有限和 (或) 其肠外营养需要降低碳水化合物的供能比例时, 可考虑使用 1.5 g/(kg·d) 的鱼油脂脂肪乳剂^[87]。

为提供足够的必需脂肪酸, 全肠外营养 SMOF 脂肪乳剂最大剂量为 3 g/(kg·d), 早产儿和足月儿的最大推荐剂量可适当增加至 4 g/(kg·d)^[87-88]。1 项随机试验结果显示: 与继续使用大豆油脂脂肪乳剂的胆汁淤积婴儿比较, 接受 SMOF 脂肪乳剂 [最高剂量为 3 g/(kg·d)] 治疗的胆汁淤积婴儿病情进展的可能性更低 (结合胆红素 >50 μ mol/L, 27% 比 69%, $P=0.04$), 胆汁淤积消退的可能性更高^[76]。另外, 1 项单中心回顾性研究对 136 例新生儿进行比较, 81 例使用 SMOF 脂肪乳剂 [剂量为 2.5~3.0 g/(kg·d)], 55 例使用同样剂量的大豆油脂脂肪乳剂, 30 d 后, SMOF 脂肪乳剂组患儿中有 2 例发展为胆汁淤积症, 而大豆油脂脂肪乳剂组有 9 例发展为胆汁



淤积症($P=0.007$),该研究表明使用SMOF脂肪乳剂有利于预防PNAC的发生^[89]。

问题 8: 家庭肠外营养治疗中,使用鱼油脂肪乳剂是否有益?

共识 16: 长期家庭肠外营养治疗中,可使用鱼油脂肪乳剂替代部分大豆油脂肪乳剂,以减少肝脏损伤,下调炎症反应。(证据 C,弱推荐,96.5%)

共识 17: 家庭肠外营养发生肠外营养相关性肝病后,更换鱼油脂肪乳剂可能改善肝功能及脂肪酸代谢。(证据 C,弱推荐,99.4%)

家庭肠外营养主要针对某些病情相对平稳、需要长期接受肠外营养治疗的患者居家或护理机构实施肠外营养支持治疗,常见于慢性肠功能衰竭、胃肠道恶性梗阻或部分梗阻患者。家庭肠外营养强调个体化营养治疗原则,应根据患者实际代谢需要、营养状态、器官功能、输注途径、配伍或禁忌、方便配置以及治疗目标制订肠外营养处方,并尽可能采用经济和简单的配方。

对于家庭肠外营养预计使用>6个月的患者,每天脂肪乳剂供给量应 ≤ 1 g/kg,但必需脂肪酸的供给量应 $\geq 7\sim 10$ g/d或每周 1 g/kg,以避免 EFAD^[90]。由于较少患者能够坚持长期家庭肠外营养随诊,较难进行RCT,因此多数研究为病例对照研究或小样本队列研究。2021年 Klek 等^[91]报道 67 例>5 年家庭肠外营养患者,随机分为 3 组,分别接受中链和(或)长链脂肪乳剂、橄榄油脂肪乳剂、SMOF 脂肪乳剂干预,结果显示:3 组患者 1~5 年肝功能情况比较,差异无统计学意义;使用 SMOF 脂肪乳剂组前后比较结果显示:与基线比较,60 个月时 SMOF 脂质组患者的中位胆红素水平显著降低 $[6.8(5.2\sim 8.5)$ $\mu\text{mol/L}$ 比 $7.7(4.9\sim 12.4)$ $\mu\text{mol/L}$, $P=0.013$ 8)。2020 年 1 项队列研究,涉及 32 例长期家庭肠外营养患者,其中 9 例添加鱼油脂肪乳剂或橄榄油脂肪乳剂,结果显示:以血浆和 RBC 丙二醛含量为指标评价脂质过氧化物,在鱼油组和橄榄油+鱼油组患者中均有增加,但在鱼油组中,患者蛋白质氧化应激(血浆中的蛋白质羰基)和 RBC 中还原型谷胱甘肽和(或)氧化型谷胱甘肽浓度显著改善^[92]。2019 年 1 项随机交叉研究,在 17 例肠衰竭的长期家庭肠外营养患者治疗 ≥ 3 个月轮换给予鱼油脂肪乳剂和橄榄油脂肪乳剂,每个周期(6 周)后均加 4 周的鱼油脂肪乳剂,结果显示:较基线期,添加鱼油组的 IL-1 β 和 IL-8 均减低;与健康对照组比较,患者血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平较高,RBC 磷脂中 ω -6/ ω -3

PUFAs 较低^[93]。2018 年 1 项将 SMOF 脂肪乳剂与橄榄油脂肪乳剂对照的 RCT,纳入 32 例成人肠衰竭患者行单纯家庭肠外营养治疗 60 d,结果显示:两组患者肝功能、抗氧化指标等比较,差异均无统计学意义^[94]。2017 年 Pironi 等^[95]进行 1 项设计良好的临床研究,将 31 例良性梗阻患者分别接受橄榄油脂肪乳剂(15 例),SMOF 脂肪乳剂(8 例)以及 8 例未添加脂肪乳剂治疗,并以 42 例健康人设为健康对照组,结果显示:31 例家庭肠外营养患者的共同特征是血浆中羟基脂肪酸酯含量升高,而 RBC 中酰基肉碱和神经酰胺含量升高;血浆和 RBC 中蛋白和浆蛋白原(内源性抗氧化剂)的浓度在两组患者(使用橄榄油和 SMOF 脂肪乳剂)中都显著降低,其中橄榄油组 RBC 内油酸含量与脂肪乳剂用量呈正相关($P=0.043$),而 SMOF 脂肪乳剂组 RBC 膜上 EPA 和 DHA 与每天脂肪乳剂用量有关, δ -5-脱氢酶活性低于健康对照组($P=0.013$),与健康对照组和其他家庭肠外营养组比较,SMOF 脂肪乳剂组的 ω -6/ ω -3 比值较低, ω -3 含量较高($P<0.001$)。

长期家庭肠外营养容易引起 PNALD。其病理生理改变主要表现为胆汁淤积和肝脂肪浸润,严重者可导致肝脏发生不可逆损害,甚至可引起肝衰竭及死亡。家庭肠外营养所致 PNALD 是众多因素综合作用的结果,包括原发疾病、胃肠道长时间缺乏食物刺激、胆汁淤积、长期过高能量供给、摄入糖脂比不合理等。为减少肝功能损害的发生,应避免长时间过高能量及过量葡萄糖摄入,适当调整营养液的成分比例,包括使用中链和(或)长链脂肪乳剂或鱼油脂肪乳剂、橄榄油脂肪乳剂。1 例长期家庭肠外营养患者治疗期间发生 PNALD 后,减少脂肪乳剂使用量,增加葡萄糖至 >500 g/d,引发多次胰腺炎;改用 SMOF 脂肪乳剂后改善了临床症状,TBil 逐渐恢复正常,未再发生胰腺炎^[96]。1 例 PNALD 患者在添加鱼油脂肪乳剂 4 周后肝病症状明显改善,5 周时实验室指标明显改善,应用 3 个月后症状完全消失,应用至 16 个月时仍维持良好且体质量增加^[97]。2012 年 Xu 等^[98]在 15 例接受家庭肠外营养存在 PNALD 患者中,使用鱼油替代部分大豆油脂肪乳剂,结果显示:12 例患者在 4 周内 DBil 恢复正常,4 周后 TBil 和 DBil 水平均较基线显著下降,患者的肝功能和脂肪酸模式均有改善,连续的肝脏活组织检查结果显示进行性的组织学改善。

问题 9: 鱼油脂肪乳剂临床应用是否符合药物经济学原则?



共识 18:在成年住院患者特别是重症患者的肠外营养处方中,与临床常用的脂肪乳剂(不含鱼油)比较,适量添加鱼油脂肪乳剂具有较好经济性。(证据 A,强烈推荐,98.8%)

2020 年,欧洲的研究证实与标准肠外营养[使用大豆油长链脂肪乳剂、中链和(或)长链脂肪乳剂、橄榄油脂肪乳剂]比较,含鱼油脂肪乳剂的肠外营养具有更好临床疗效,平均治疗成本显著降低,为每例成年住院患者节省 1 741~5 576 欧元^[99]。2015 年 1 项相关的我国药物经济学研究结果显示:与标准肠外营养比较,含鱼油脂肪乳剂的肠外营养方案可有效缩短康复时间及总住院时间,为我国每例 ICU 患者节省 10 000 元^[100]。2020 年在法国、德国、意大利、西班牙、英国及美国建立的 6 个独立药物经济学模型研究结果均显示:与标准肠外营养比较,含鱼油脂肪乳剂的肠外营养可提高临床疗效(例如缩短 ICU 时间和总住院时间、降低感染风险),降低相关治疗成本,为每例 ICU 患者节省 3 156~9 586 欧元^[101]。2018 年,美国 ICU 脓毒症患者使用含有鱼油脂肪乳剂(ω -3 PUFAs)的肠外营养,ICU 费用可节省 2 897 美元,住院费用节省 2 690 美元^[102]。2017 年,1 项相关的我国药物经济学研究结果显示:与标准肠外营养比较,SMOF 脂肪乳剂可缩短重症患者总住院时间 1.87 d,降低感染发生率 35.6%,从而为每例患者节省治疗费用 7 594 元^[103]。

问题 10:鱼油脂肪乳剂临床应用的安全性如何?

共识 19:与大豆油脂肪乳剂和中链和(或)长链脂肪乳剂比较,含鱼油的脂肪乳剂对血 TG 水平的影响较小,但用量过大、输注过快仍有发生脂肪超载综合征的风险。(证据级别 D,强烈推荐,99.4%)

共识 20:尽管鱼油脂肪乳剂可以影响 PLT 活性,但常规剂量不会增加有临床意义的出血风险。(证据级别 B,强烈推荐,100.0%)

共识 21:新生儿尤其是早产儿应用鱼油脂肪乳剂时,建议采取避光保护措施,其他人群尚无足够证据推荐采取避光措施。(证据级别 B,强烈推荐,99.4%)

1 项单中心前瞻性研究结果显示:对于胎龄 $\geq$ 34 周新生儿术后患者,SMOF 脂肪乳剂(9.10%,95%CI 为 2.53%~27.81%, $P=0.024$)较中链和(或)长链脂肪乳剂(37.00%,95%CI 为 21.53%~55.77%)

更少引起高 TG 血症(>250 mg/dL)^[104]。但有快速输注或大量输注 SMOF 脂肪乳剂引起脂肪超载综合征的个案报道^[105-106]。对于 SMOF 脂肪乳剂,ASPEN 推荐成年人最大用量 ≤ 2.5 g/(kg·d),输注速率 ≤ 0.11 g/(kg·h)^[107]。SMOF 脂肪乳剂的说明书推荐新生儿和婴儿最大用量 ≤ 3 g/(kg·d),输注速率 ≤ 0.125 g/(kg·h);儿童最大用量 ≤ 3 g/(kg·d),输注速率 ≤ 0.15 g/(kg·h)。不建议鱼油脂肪乳剂超说明书规定(最大剂量和最大输注速率)给药。

鱼油可以降低血栓素的合成而影响 PLT 黏附性,进而影响 PLT 活性,但可能不足以导致有临床意义的出血风险增加^[108]。多项临床研究结果显示:短期使用(≤ 7 d)鱼油脂肪乳剂[0.2 g/(kg·d)]对患者术后凝血功能无明显影响^[108-114]。1 项回顾性调查研究结果显示:对于肠衰竭患儿,即使长期单独输注鱼油脂肪乳剂[1 g/(kg·d)]也不会增加临床出血风险^[115]。系统评价结果显示:鱼油可降低健康人群 PLT 聚集,但不增加术中或术后出血风险^[116]。

多不饱和脂肪酸含量较高的脂肪乳剂易受光氧化而产生自由基、脂质过氧化物等细胞有害产物^[117]。而早产儿由于相对缺乏抗氧化剂和自由基清除剂储备,肠外营养的过氧化物不能被完全代谢,其过氧化物损伤的风险较高^[118-119]。系统评价结果显示:脂肪乳剂输注时给予避光保护可能降低早产儿死亡率^[120]。2021 年 ASPEN 的 2 个文件均提出在早产儿使用脂肪乳剂时应采取光保护措施^[108,121]。近年欧洲的多项儿童肠外营养指南中也有同样建议^[117]。值得注意的是,考虑到目前产品使用的实际情况,全面实施光保护措施存在实际困难,除早产儿外,其他人群尚无类似建议^[121]。

《鱼油脂肪乳剂临床应用中国专家共识(2022 版)》编委会成员名单

执笔专家(排名不分先后):

杨 桦 重庆市人民医院
朱明炜 北京医院
王新颖 解放军东部战区总医院
陈 伟 北京协和医院
周 华 清华大学附属北京清华长庚医院
封宇飞 北京大学人民医院
江 华 四川省人民医院
王 莹 上海交通大学医学院附属新华医院
丛明华 中国医学科学院肿瘤医院
李 静 青岛大学附属医院



审稿专家(按姓氏笔画排序):

马晓薇 宁夏医科大学总医院心脑血管病医院
 王 烈 解放军联勤保障部队第 900 医院
 韦军民 北京医院
 尤丕聪 天津市天津医院
 邓 婷 天津医科大学肿瘤医院
 石汉平 首都医科大学附属北京世纪坛医院
 任建军 内蒙古医科大学附属医院
 李 文 山东大学齐鲁医院
 李幼生 上海交通大学医学院附属第九人民医院
 李孟彬 空军军医大学第一附属医院
 邱文生 青岛大学附属医院
 何金汗 四川大学华西医院
 沈 贤 温州医科大学附属第一医院
 张片红 浙江大学医学院附属第二医院
 张建中 复旦大学附属中山医院
 张常华 中山大学附属第七医院
 陈尔真 上海交通大学医学院附属瑞金医院
 陈俊强 广西医科大学第一附属医院
 陈莲珍 中国医学科学院肿瘤医院
 周业平 北京积水潭医院
 周岩冰 青岛大学附属医院
 周建平 中国医科大学附属第一医院
 郎 韧 首都医科大学附属北京朝阳医院
 孟庆华 首都医科大学附属北京佑安医院
 施丽萍 浙江大学医学院附属儿童医院
 秦环龙 上海市第十人民医院
 钱素云 首都医科大学附属北京儿童医院
 唐 云 解放军总医院第一医学中心
 唐维兵 南京市儿童医院
 康维明 北京协和医院
 崔红元 北京医院
 阎庆辉 河北医科大学第二医院
 梁 斌 北京大学人民医院
 彭俊生 中山大学附属第六医院
 靖昌庆 山东省立医院
 蔡常洁 中山大学附属第一医院

编写秘书:

王丽娟 北京医院
 陈丽如 北京医院

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care[J]. Clin Nutr, 2009,28(4):387-400. DOI:10.1016/j.clnu.2009.04.024.
- [2] Calder PC, Adolph M, Deutz NE, et al. Lipids in the intensive care unit: recommendations from the ESPEN Expert

- Group[J]. Clin Nutr,2018,37(1):1-18. DOI:10.1016/j.clnu.2017.08.032.
- [3] 陈耀龙,杨克虎,王小钦,等.中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. 中华医学杂志,2022,102(10):697-703. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [4] Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) 2022 explanation and elaboration: a report of the ISPOR CHEERS II good practices task force[J]. Value Health,2022,25(1):10-31. DOI:10.1016/j.jval.2021.10.008.
- [5] Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2018, 132: 41-48. DOI:10.1016/j.plefa.2018.03.004.
- [6] Calder PC. Intravenous lipid emulsions to deliver bioactive omega-3 fatty acids for improved patient outcomes[J]. Mar Drugs,2019,17(5):274. DOI:10.3390/md17050274.
- [7] Zaloga GP. Narrative review of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation upon immune functions, resolution molecules and lipid peroxidation[J]. Nutrients,2021,13(2):662. DOI:10.3390/nu13020662.
- [8] Calder PC. n-3 PUFA and inflammation: from membrane to nucleus and from bench to bedside[J]. Proc Nutr Soc, 2020[2020-06-22]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624016/. DOI:10.1017/S0029665120007077.[Epub ahead of print].
- [9] Notz Q, Lee ZY, Menger J, et al. Omega-6 sparing effects of parenteral lipid emulsions—an updated systematic review and meta-analysis on clinical outcomes in critically ill patients[J]. Crit Care,2022, 26(1):23. DOI:10.1186/s13054-022-03896-3.
- [10] Calder PC, Waitzberg DL, Klek S, et al. Lipids in parenteral nutrition: biological aspects[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr,2020, 44(Suppl 1):S21-S27. DOI:10.1002/jpen.1756.
- [11] Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells[J]. Int J Mol Sci,2019,20(20):5028.DOI:10.3390/ijms20205028.
- [12] 李庭,曾俊,邓洪飞,等.Omega-3 脂肪酸用于肿瘤恶液质患者口服营养补充的 meta 分析[J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7(4):448-454. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2020.04.014.
- [13] 顾胤杰.ω-3 鱼油脂肪乳剂对重症患者全身性炎症反应的影响[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(5):102-104. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.05.044.
- [14] 陈英杰,谢良杰,庄耀东,等.ω-3 多不饱和脂肪酸对重型颅脑损伤患者术后炎症反应和神经损害的影响[J]. 中华临床营养杂志,2015,23(4):224-228. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2015.04.006.
- [15] 朱文艺,樊荣,李利,等.多种油脂脂肪乳对 ICU 患者肝功、免疫功能及炎症的影响[J]. 第三军医大学学报,2020,42(3):273-277. DOI:10.16016/j.1000-5404.201909070.
- [16] Heller AR, Rössel T, Gottschlich B, et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients[J]. Int J Cancer,2004,111(4):611-616. DOI:10.1002/ijc.20291.
- [17] 马麟,姜晶,刘入铭,等.鱼油脂肪乳减轻全胃肠外营养引起的肝损害[J]. 世界华人消化杂志,2014,22(3):423-428.
- [18] Cahill NE, Dhaliwal R, Day AG, et al. Nutrition therapy in the critical care setting: what is "best achievable" prac-



- tice? An international multicenter observational study[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2):395-401. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181c0263d.
- [19] Tao W, Li PS, Shen Z, et al. Effects of omega-3 fatty acid nutrition on mortality in septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Anesthesiol, 2016, 16(1):39. DOI:10.1186/s12871-016-0200-7.
- [20] Darif D, Hammi I, Kihel A, et al. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: what goes wrong? [J]. Microb Pathog, 2021, 153:104799. DOI:10.1016/j.micpath.2021.104799.
- [21] Niculet E, Chioncel V, Elisei AM, et al. Multifactorial expression of IL-6 with update on COVID-19 and the therapeutic strategies of its blockade (Review) [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(3):263. DOI:10.3892/etm.2021.9693.
- [22] 于恺英, 石汉平.《关于新型冠状病毒肺炎患者的医学营养治疗专家建议》解读[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(10):724-728. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20190815-01812.
- [23] Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2022, 46(1):12-41. DOI:10.1002/jpen.2267.
- [24] 朱明伟, 崔红元, 曹伟新, 等. 新型冠状病毒肺炎老年患者的医学营养支持专家意见[J]. 中华临床营养杂志, 2020, 28(3):129-134. DOI:10.3760/cma.j.cn115822-20200403-00083.
- [25] Notz Q, Lee ZY, Menger J, et al. Omega-6 sparing effects of parenteral lipid emulsions-an updated systematic review and meta-analysis on clinical outcomes in critically ill patients[J]. Crit Care, 2022, 26(1):23. DOI:10.1186/s13054-022-03896-3.
- [26] 林婷婷, 江梅, 黄勇波, 等. 鱼油脂肪乳对脓毒症患者疗效的 Meta 分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(2):162-169. DOI:10.7507/1671-6205.2014040.
- [27] Dushianthan A, Cusack R, Burgess VA, et al. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 1(1):CD012041. DOI:10.1002/14651858.CD012041.pub2.
- [28] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3):304-377. DOI:10.1007/s00134-017-4683-6.
- [29] Chen W, Jiang H, Zhou ZY, et al. Is omega-3 fatty acids enriched nutrition support safe for critical ill patients? A systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2014, 6(6):2148-2164. DOI:10.3390/nu6062148.
- [30] Palmer AJ, Ho CK, Ajibola O, et al. The role of ω -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2013, 41(1):307-316. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182657578.
- [31] Hofman Z, Swinkels S, van Zanten A. Glutamine, fish oil and antioxidants in critical illness: MetaPlus trial post hoc safety analysis[J]. Ann Intensive Care, 2016, 6(1):119. DOI:10.1186/s13613-016-0220-y.
- [32] Singer P, Theilla M, Fisher H, et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2006, 34(4):1033-1038. DOI:10.1097/01.CCM.0000206111.23629.0A.
- [33] Wei Y, Meng Y, Li N, et al. The effects of low-ratio n-6/n-3 PUFA on biomarkers of inflammation: a systematic review and meta-analysis[J]. Food Funct, 2021, 12(1):30-40. DOI:10.1039/d0fo01976c.
- [34] 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. DOI:10.1097/01.CCM.0000206309.83570.45.
- [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-S94. DOI:10.1079/bjn2001461.
- [36] Bae HJ, Lee GY, Seong JM, et al. Outcomes with perioperative fat emulsions containing omega-3 fatty acid: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Health Syst Pharm, 2017, 74(12):904-918. DOI:10.2146/ajhp151015.
- [38] Li NN, Zhou Y, Qin XP, et al. Does intravenous fish oil benefit patients post-surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Clin Nutr, 2014, 33(2):226-239. DOI:10.1016/j.clnu.2013.08.013.
- [39] de Miranda Torrinhas RS, Santana R, Garcia T, et al. Parenteral fish oil as a pharmacological agent to modulate post-operative immune response: a randomized, double-blind, and controlled clinical trial in patients with gastrointestinal cancer[J]. Clin Nutr, 2013, 32(4):503-510. DOI:10.1016/j.clnu.2012.12.008.
- [40] 李子玥, 刘金永, 王经纬, 等. 添加鱼油脂肪乳的肠外营养对胃肠道恶性肿瘤患者术后临床结局影响的 Meta 分析[J]. 药与临床研究, 2017, 25(4):351-354. DOI:10.13664/j.cnki.pcr.2017.04.019.
- [41] Zhu X, Wu Y, Qiu Y, et al. Effects of ω -3 fish oil lipid emulsion combined with parenteral nutrition on patients undergoing liver transplantation[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013, 37(1):68-74. DOI:10.1177/0148607112440120.
- [42] Zhu XH, Wu YF, Qiu YD, et al. Liver-protecting effects of omega-3 fish oil lipid emulsion in liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(42):6141-6147. DOI:10.3748/wjg.v18.i42.6141.
- [43] Lei Q, Wang X, Zheng H, et al. Peri-operative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2015, 24(4):583-590. DOI:10.6133/apjcn.2015.24.4.20.
- [44] Haqq J, Howells LM, Garcea G, et al. Targeting pancreatic cancer using a combination of gemcitabine with the omega-3 polyunsaturated fatty acid emulsion, Lipidem™ [J]. Mol Nutr Food Res, 2016, 60(6):1437-1447. DOI:10.1002/mnfr.201500755.
- [45] Arshad A, Isherwood J, Mann C, et al. Intravenous ω -3 Fatty Acids Plus Gemcitabine[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017, 41(3):398-403. DOI:10.1177/0148607115595221.
- [46] Eltweri AM, Thomas AL, Chung WY, et al. The Effect of Supplementary Omegaven® on the clinical outcome of patients with advanced esophagogastric adenocarcinoma receiving palliative epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine chemotherapy: a phase II clinical trial[J]. Anticancer Res, 2019, 39(2):853-861. DOI:10.21873/anticancer.13185.



- [47] Mocellin MC, Camargo CQ, Nunes EA, et al. A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(2): 359-369. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.04.013.
- [48] Klassen P, Cervantes M, Mazurak VC. N-3 fatty acids during chemotherapy: toward a higher level of evidence for clinical application[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2020, 23(2): 82-88. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000627.
- [49] Lam CN, Watt AE, Isenring EA, et al. The effect of oral omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on muscle maintenance and quality of life in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(6): 3815-3826. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.04.031.
- [50] de Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(3): 359-366. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.11.005.
- [51] D'Eliseo D, Velotti F. Omega-3 fatty acids and cancer cell cytotoxicity: implications for multi-targeted cancer therapy[J]. *J Clin Med*, 2016, 5(2): 15. DOI: 10.3390/jcm5020015.
- [52] Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79884-79896. DOI: 10.18632/oncotarget.20168.
- [53] Troesch B, Eggersdorfer M, Laviano A, et al. Expert opinion on benefits of long-chain omega-3 fatty acids (DHA and EPA) in aging and clinical nutrition[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2555. DOI: 10.3390/nu12092555.
- [54] Gorjao R, Dos Santos C, Serdan T, et al. New insights on the regulation of cancer cachexia by n-3 polyunsaturated fatty acids[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 196: 117-134. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.12.001.
- [55] Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 11-48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
- [56] Lavriv DS, Neves PM, Ravasco P. Should omega-3 fatty acids be used for adjuvant treatment of cancer cachexia? [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2018, 25: 18-25. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.02.006.
- [57] de Castro GS, Andrade MF, Pinto F, et al. Omega-3 fatty acid supplementation and its impact on systemic inflammation and body weight in patients with cancer cachexia—a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 797513. DOI: 10.3389/fnut.2021.797513.
- [58] Eltweri AM, Thomas AL, Fisk HL, et al. Plasma and erythrocyte uptake of omega-3 fatty acids from an intravenous fish oil based lipid emulsion in patients with advanced oesophagogastric cancer[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(3): 768-774. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.06.001.
- [59] Arshad A, Chung WY, Isherwood J, et al. Cellular and plasma uptake of parenteral omega-3 rich lipid emulsion fatty acids in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Clin Nutr*, 2014, 33(5): 895-899. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.09.017.
- [60] Al-Ta'an O, Stephenson JA, Spencer L, et al. Changes in plasma and erythrocyte omega-6 and omega-3 fatty acids in response to intravenous supply of omega-3 fatty acids in patients with hepatic colorectal metastases[J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 64. DOI: 10.1186/1476-511X-12-64.
- [61] Tsoukas MA, Ko BJ, Witte TR, et al. Dietary walnut suppression of colorectal cancer in mice: mediation by miRNA patterns and fatty acid incorporation[J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(7): 776-783. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.02.009.
- [62] Tomsits E, Pataki M, Tölgyesi A, et al. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51(4): 514-521. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181de210c.
- [63] 林慧佳, 沈晓霞, 倪映华, 等. 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. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2011029.
- [64] 张田, 王学阳, 倪倩, 等. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.06.006.
- [65] Gura KM, Duggan CP, Collier SB, et al. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(1): e197-e201. DOI: 10.1542/peds.2005-2662.
- [66] Gura K, Premkumar MH, Calkins KL, et al. Intravenous fish oil monotherapy as a source of calories and fatty acids promotes age-appropriate growth in pediatric patients with intestinal failure-associated liver disease[J]. *J Pediatr*, 2020, 219: 98-105.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.12.065.
- [67] Gura KM, Calkins KL, Puder M. Use of fish oil intravenous lipid emulsions as monotherapy in the pediatric intestinal failure patient: beyond the package insert[J]. *Nutr Clin Pract*, 2020, 35(1): 108-118. DOI: 10.1002/ncp.10413.
- [68] Raphael BP, Mitchell PD, Gura KM, et al. Growth in infants and children with intestinal failure-associated liver disease treated with intravenous fish oil[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 70(2): 261-268. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002551.
- [69] The U.S.A. Food and Drug Administration. FDA approved drug products: Omegaven[EB/OL]. (2018-08-17) [2022-07-30]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=210589>.
- [70] Goulet O, Antébi H, Wolf C, et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(5): 485-495. DOI: 10.1177/0148607110363614.
- [71] Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, et al. Fish oil-based lipid emulsions in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: an ongoing positive experience[J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(1): 65-70. DOI: 10.3945/an.113.004671.
- [72] Cheung HM, Lam HS, Tam YH, et al. Rescue treatment of infants with intestinal failure and parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) using a parenteral fish-oil-based lipid[J]. *Clin Nutr*, 2009, 28(2): 209-212. DOI: 10.10



- 16/j.clnu.2009.02.004.
- [73] Wang C, Venick RS, Shew SB, et al. Long-term outcomes in children with intestinal failure-associated liver disease treated with 6 months of intravenous fish oil followed by resumption of intravenous soybean oil[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;2019,43(6):708-716. DOI:10.1002/jpen.1463.
 - [74] Lam HS, Tam YH, Poon TC, et al. A double-blind randomized controlled trial of fish oil-based versus soy-based lipid preparations in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis[J]. *Neonatology*;2014, 105(4):290-296. DOI:10.1159/000358267.
 - [75] Nehra D, Fallon EM, Potemkin AK, et al. A comparison of 2 intravenous lipid emulsions: interim analysis of a randomized controlled trial[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;2014, 38(6):693-701. DOI:10.1177/0148607113492549.
 - [76] Diamond IR, Grant RC, Pencharz PB, et al. Preventing the progression of intestinal failure-associated liver disease in infants using a composite lipid emulsion: a pilot randomized controlled trial of SMOFlipid[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;2017,41(5):866-877. DOI:10.1177/0148607115626921.
 - [77] D'Ascenzo R, Savini S, Biagetti C, et al. Higher docosahe-xaenoic acid, lower arachidonic acid and reduced lipid tolerance with high doses of a lipid emulsion containing 15% fish oil: a randomized clinical trial[J]. *Randomized Controlled Trial*;2014,33(6):1002-1009. DOI:10.1016/j.clnu.2014.01.009.
 - [78] Rayyan M, Devlieger H, Jochum F, et al. Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-chain triglycerides, and fish oil: a randomized double-blind study in pre-term infants[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;2012,36(1 Suppl):81S-94S. DOI:10.1177/0148607111424411.
 - [79] Skouroliaiou M, Konstantinou D, Koutri K, et al. A double-blind, randomized clinical trial of the effect of omega-3 fatty acids on the oxidative stress of preterm neonates fed through parenteral nutrition[J]. *Eur J Clin Nutr*;2010,64 (9):940-947. DOI:10.1038/ejcn.2010.98.
 - [80] Hojsak I, Colomb V, Braegger C, et al. ESPGHAN Committee on nutrition position paper: Intravenous lipid emulsions and risk of hepatotoxicity in infants and children: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*;2016,62(5):776-792. DOI:10.1097/MPG.00000000000001121.
 - [81] Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed term and late preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*;2019,6(6):CD013171. DOI:10.1002/14651858.CD013171.pub2.
 - [82] Lam C, Church PC, Haliburton B, et al. Long-term exposure of children to a mixed lipid emulsion is less hepatotoxic than soybean-based lipid emulsion[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*;2018,66(3):501-504. DOI:10.1097/MPG.0000000000001799.
 - [83] Ferguson CL, Perry C, Subramanian M, et al. Mixed oil-based lipid emulsions vs soybean oil-based lipid emulsions on incidence and severity of intestinal failure-associated liver disease in a neonatal intensive care unit[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;2021,45(2):303-308. DOI:10.1002/jpen.1831.
 - [84] Gura KM, Premkumar MH, Calkins KL, et al. Fish oil emulsion reduces liver injury and liver transplantation in children with intestinal failure-associated liver disease: a multi-center integrated study[J]. *J Pediatr*;2021,230:46-54.e2. DOI:10.1016/j.jpeds.2020.09.068.
 - [85] de Meijer VE, Le HD, Meisel JA, et al. Parenteral fish oil as monotherapy prevents essential fatty acid deficiency in parenteral nutrition-dependent patients[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*;2010,50(2):212-218. DOI:10.1097/MPG.0b013e3181bbf51e.
 - [86] Riedy M, DePaula B, Puder M, et al. Higher doses of fish oil-based lipid emulsions used to treat inadequate weight gain and rising triene: tetraene ratio in a severely malnourished infant with intestinal failure-associated liver disease[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;2017,41(4):667-671. DOI:10.1177/0148607116661031.
 - [87] Carey AN, Rudie C, Mitchell PD, et al. Essential fatty acid status in surgical infants receiving parenteral nutrition with a composite lipid emulsion: a case series[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;2019,43(2):305-310. DOI:10.1002/jpen.1311.
 - [88] 欧洲儿科胃肠肝病与营养学会,欧洲临床营养与代谢学会,欧洲儿科研究学会,等. 儿科肠外营养指南(2016版)推荐意见节译[J]. *中华儿科杂志*;2018,56(12):885-896. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.12.003.
 - [89] Jackson RL, White PZ, Zalla J. SMOFlipid vs intralipid 20%: effect of mixed-oil vs soybean-oil emulsion on parenteral nutrition-associated cholestasis in the neonatal population[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;2021,45(2):339-346. DOI:10.1002/jpen.1843.
 - [90] 中华医学会肠外肠内营养学会成立大会简报[J]. *中国临床营养杂志*;2005,13(1):彩插3.
 - [91] Klek S, Szczepanek K, Scislo L, et al. Intravenous lipid emulsions and liver function in adult chronic intestinal failure patients: Results after 5 y of home parenteral nutrition[J]. *Nutrition*;2021,82:111029. DOI:10.1016/j.nut.2020.111029.
 - [92] Mundi MS, Kuchkuntla AR, Salonen BR, et al. Long-term use of mixed-oil lipid emulsion in soybean oil-intolerant home parenteral nutrition patients[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;2020,44(2):301-307. DOI:10.1002/jpen.1526.
 - [93] Novak F, Vecka M, Meisnerova E, et al. Fish oil supplementation with various lipid emulsions suppresses in vitro cytokine release in home parenteral nutrition patients: a crossover study[J]. *Nutr Res*;2019,72:70-79. DOI:10.1016/j.nutres.2019.10.004.
 - [94] Osowska S, Kunecki M, Sobocki J, et al. Effect of changing the lipid component of home parenteral nutrition in adults [J]. *Clin Nutr*;2019,38(3):1355-1361. DOI:10.1016/j.clnu.2018.05.028.
 - [95] Pironi L, Guidetti M, Verrastro O, et al. Functional lipids in patients on home parenteral nutrition: effect of lipid emulsions[J]. *World J Gastroenterol*;2017,23(25):4604-4614. DOI:10.3748/wjg.v23.i25.4604.
 - [96] Bathgate JR, Matarese L, Ziegler J, et al. Case report: transitioning to a mixed-oil intravenous lipid emulsion in an adult patient receiving home parenteral nutrition[J]. *Nutr*



- Clin Pract, 2020, 35(5): 871-884. DOI: 10.1002/ncp.10387.
- [97] Burns DL, Gill BM. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease with a fish oil-based lipid emulsion (Omegaven) in an adult dependent on home parenteral nutrition[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013, 37(2): 274-280. DOI: 10.1177/0148607112450301.
- [98] Xu Z, Li Y, Wang J, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults[J]. Clin Nutr, 2012, 31(2): 217-223. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.10.001.
- [99] Pradelli L, Klek S, Mayer K, et al. Cost-effectiveness of parenteral nutrition containing ω -3 fatty acids in hospitalized adult patients from 5 european countries and the US [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2021, 45(5): 999-1008. DOI: 10.1002/jpen.1972.
- [100] Wu GH, Gao J, Ji CY, et al. Cost and effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in Chinese ICU patients receiving parenteral nutrition[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2015, 7: 369-375. DOI: 10.2147/CEOR.S81277.
- [101] Pradelli L, Klek S, Mayer K, et al. Omega-3 fatty acid-containing parenteral nutrition in ICU patients: systematic review with meta-analysis and cost-effectiveness analysis [J]. Crit Care, 2020, 24(1): 634. DOI: 10.1186/s13054-020-03356-w.
- [102] Kyeremanteng K, Shen J, Thavorn K, et al. Cost analysis of omega-3 supplementation in critically ill patients with sepsis[J]. Clin Nutr ESPEN, 2018, 25: 63-67. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.04.003.
- [103] Feng Y, Li C, Zhang T, et al. Parenteral nutrition including an omega-3 fatty-acid-containing lipid emulsion for intensive care patients in China: a pharmacoeconomic analysis [J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2017, 9: 547-555. DOI: 10.2147/CEOR.S139902.
- [104] Pereira-da-Silva L, Nóbrega S, Rosa ML, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis and triglyceridemia in surgical term and near-term neonates: a pilot randomized controlled trial of two mixed intravenous lipid emulsions [J]. Clin Nutr ESPEN, 2017, 22: 7-12. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.08.007.
- [105] Moon HJ, Hwang IW, Lee JW, et al. A case of fat overload syndrome after rapid infusion of SMOFlipid emulsion in an adult[J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(4): 660.e3-660.e4. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.08.044.
- [106] Hojsak I, Kolaček S. Fat overload syndrome after the rapid infusion of SMOFlipid emulsion[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(1): 119-121. DOI: 10.1177/0148607113482001.
- [107] Mirtallo JM, Ayers P, Boullata J, et al. ASPEN Lipid injectable emulsion safety recommendations, part 1: background and adult considerations[J]. Nutr Clin Pract, 2020, 35(5): 769-782. DOI: 10.1002/ncp.10496.
- [108] Cober MP, Gura KM, Mirtallo JM, et al. ASPEN lipid injectable emulsion safety recommendations part 2: neonate and pediatric considerations[J]. Nutr Clin Pract, 2021, 36(6): 1106-1125. DOI: 10.1002/ncp.10778.
- [109] Roulet M, Frascarolo P, Pilet M, et al. Effects of intravenously infused fish oil on platelet fatty acid phospholipid composition and on platelet function in postoperative trauma[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1997, 21(5): 296-301. DOI: 10.1177/0148607197021005296.
- [110] 刘洪涛, 刘跃武, 孙永亮, 等. ω -3 鱼油脂肪乳剂对胃肠道术后病人炎症反应和凝血功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2009, 16(5): 272-275. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2009.05.005.
- [111] 张二伟, 张雪培, 王声政, 等. ω -3 鱼油脂肪乳对膀胱全切术后患者炎症和凝血及免疫功能的影响[J]. 中国医药, 2016, 11(9): 1358-1361. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2016.09.024.
- [112] 庞新路, 丰贵文, 尚文俊, 等. 鱼油脂肪乳对肾移植术后病人炎症及凝血功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(4): 210-212. DOI: 10.16151/j.1007-810X.2015.05.006.
- [113] Wachira JK, Larson MK, Harris WS. n-3 Fatty acids affect haemostasis but do not increase the risk of bleeding: clinical observations and mechanistic insights[J]. Br J Nutr, 2014, 111(9): 1652-1662. DOI: 10.1017/S000711451300425X.
- [114] Veljović M, Mihajlović I, Subota V, et al. Effect of pretreatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUfas) on hematological parameters and platelets aggregation in patients during elective coronary artery bypass grafting [J]. Vojnosanit Pregl, 2013, 70(4): 396-402. DOI: 10.2298/vsp1304396v.
- [115] Nandivada P, Anez-Bustillos L, O'Loughlin AA, et al. Risk of post-procedural bleeding in children on intravenous fish oil[J]. Am J Surg, 2017, 214(4): 733-737. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.10.026.
- [116] Begtrup KM, Krag AE, Hvas AM. No impact of fish oil supplements on bleeding risk: a systematic review[J]. Dan Med J, 2017, 64(5): A5366.
- [117] Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids[J]. Clin Nutr, 2018, 37(6 Pt B): 2324-2336. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.946.
- [118] Hoff DS, Michaelson AS. Effects of light exposure on total parenteral nutrition and its implications in the neonatal population[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2009, 14(3): 132-143. DOI: 10.5863/1551-6776-14.3.132.
- [119] Chessex P, Laborie S, Lavoie JC, et al. Photoprotection of solutions of parenteral nutrition decreases the infused load as well as the urinary excretion of peroxides in premature infants[J]. Semin Perinatol, 2001, 25(2): 55-59. DOI: 10.1053/sper.2001.23188.
- [120] Chessex P, Laborie S, Nasef N, et al. Shielding parenteral nutrition from light improves survival rate in premature infants[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017, 41(3): 378-383. DOI: 10.1177/0148607115606407.
- [121] Robinson DT, Ayers P, Fleming B, et al. Recommendations for photoprotection of parenteral nutrition for premature infants: an ASPEN position paper[J]. Nutr Clin Pract, 2021, 36(5): 927-941. DOI: 10.1002/ncp.10747.

