上消化道恶性肿瘤患者围手术期使用含 ω-3 多不饱和脂肪酸制剂的有效性和安全性 meta 分析

孙　辉，王海银，何　达，覃肖潇，刘　昕，顾一纯，金春林*
（上海市卫生和健康发展研究中心（上海市医学科学技术情报研究所），上海 201199）

摘要：目的 系统评价上消化道恶性肿瘤患者围手术期使用含 ω-3 多不饱和脂肪酸制剂或标准肠内营养制剂的有效性和安全性，为临床合理用药提供参考。**方法** 计算机检索 Pubmed、EMbase 、The Cochrane Library、中国知网及万方医学等数据库，搜集相关文献。检索时限均从建库至 2022 年 6 月 1 日。由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后，应用 Stata16.0 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入 38 篇随机对照研究。Meta 结果显示，含有 ω-3 多不饱和脂肪酸的肠内营养制剂与标准肠内营养制剂相比，在降低消化道肿瘤患者感染并发症（相对危险度＝ 0.75，P ＜ 0.001）、改善免疫和炎症相关指标、白蛋白以及减少住院天数（加权均数差＝ −2.321, P ＜ 0.05）等方面显示出了更好的优势。**结论** 含有 ω-3 多不饱和脂肪酸的肠内营养制剂在上消化道肿瘤术后营养治疗中有效性和安全性方面具有优势，可以作为临床优选用药。受纳入研究数量和质量的限制，上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

关键词：上消化道肿瘤；ω-3 多不饱和脂肪酸；meta 分析
中图分类号：R977.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）10-1075-09
DOI：10.13683/j.wph.2023.10.010

Meta-analysis of the efficacy and safety for ω-3 polyunsaturated fatty acid of patients with upper gastrointestinal cancer during the perioperative period

SUN Hui, WANG Haiyin, HE Da, QIN Xiaoxiao, LIU Xin, GU Yichun, JIN Chunlin*
（*Shanghai Health Development Research Center*（*Shanghai Medical Information Center*）, *Shanghai 201199, China*）

Abstract: ***Objective*** To systematically evaluate the efficacy and safety of enteral nutrition preparations containing ω-3 polyunsaturated fatty acids or standard enteral nutrition preparations in patients with upper gastrointestinal cancer during the perioperative period, and to provide reference for clinical rational drug use. ***Methods*** Pubmed, EMbase, the Cochrane Library, CNKI, and Wanfang databases were searched for relevant literature. The search time limit was from the establishment of the database to June 1, 2022. Two researchers independently screened the literature, extracted data and assessed the risk of bias of the included studies. Stata16.0 software was used for meta-analysis. ***Results*** A total of 38 randomized controlled trials were included. The results of meta-analysis showed that compared with the standard enteral nutrition, enteral nutrition preparations containing ω-3 polyunsaturated fatty acids were more effective in reducing the infectious complications（relative risk＝0.75, P＜0.001）, improving immune and inflammation-related indicators, albumin, and reducing the length of hospital stay（weighted mean differenc＝−2.321, P＜0.05）. ***Conclusion*** Enteral nutrition preparations containing ω-3 polyunsaturated fatty acids have advantages in efficacy and safety in postoperative nutritional therapy for upper gastrointestinal cancer, and can be used as the preferred clinical drug. Limited by the quantity and quality of the included studies, the above conclusions need to be verified by more high-quality studies.

Key words: upper gastrointestinal tumors; ω- 3 polyunsaturated fatty acids; meta-analysis

收稿日期：2023-04-27
作者简介：孙辉，助理研究员，研究方向：卫生技术评估。
通信作者：金春林，研究员，研究方向：卫生政策与管理。

临床营养支持治疗有肠内营养（enteral nutrition，EN）和肠外营养两大途径。患者在接受外科手术后会出现高代谢和负氮平衡的现象，影响其对营养物质的吸收，易导致其出现营养不良[1]。EN是指经胃肠道提供人体代谢所需营养物质的营养支持方式。已有研究表明，含ω-3多不饱和脂肪酸免疫调节成分的免疫增强型EN制剂对头颈部肿瘤和上消化道肿瘤手术患者有益，可降低患者感染发生风险、改善免疫和炎症相关指标、保持体质量以及减少住院天数等[2—3]。

开展ω-3多不饱和脂肪酸营养药物临床价值系统评价是促进营养药物临床合理使用的迫切要求，也是提升疾病治疗效果、改善人群健康的有效途径。然而，迄今为止，对ω-3多不饱和脂肪酸的效果评价和分析仍缺乏高质量的系统综述，尤其缺少上消化道恶性肿瘤患者围手术期使用ω-3多不饱和脂肪酸安全性、有效性的系统评价。故本研究通过系统评价，分析国内外含有ω-3多不饱和脂肪酸的EN制剂相较于常规EN制剂在上消化道肿瘤术后营养支持治疗的临床价值，一方面为恶性肿瘤患者临床营养支持治疗提供高质量等级证据，另一方面为恶性肿瘤患者的临床规范化应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献筛选

计算机检索Pubmed、EMbase、The Cochrane Library、中国知网及万方医学等数据库，检索时限均从建库至2022年6月1日。英文检索词包括“fatty acids”“omega-3”“n-3”及“upper gastrointestinal tract”等，中文检检索词包括“脂肪酸”“多不饱和脂肪酸”“ω-3多不饱和脂肪酸”“n-3多不饱和脂肪酸”“上消化道肿瘤”“胃癌”及“食管癌”等。纳入标准：①研究类型为随机非安慰剂对照试验。②研究对象为围手术期间使用含ω-3多不饱和脂肪酸的EN或常规EN的胃癌及食管癌患者。③观察指标包括安全性指标及有效性指标，其中安全性指标包括术后感染并发症总发生率；有效性指标括包白蛋白改善、免疫指标［$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）A、IgM、IgG］、炎症指标［白介素（interleukin，IL）-6、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、白细胞计数（white blood cell count，WBC）］及住院天数等。④使用剂量是指按照说明书使用的标准剂量，均为术后使用，具体使用天数3～7 d。排除标准：无法获取全文；数据不全；单臂研究；重复发表的文献；手术部位不符合要求；未报告临床结局指标或中间指标；主观定性研究。

1.2 资料提取

由2位研究者按照纳入及排除标准独立筛选文献，用事先设计的资料提取表格提取信息，包括研究项目时间、地点及纳入者的一般特征，并逐一交叉核对。若遇分歧，则通过讨论解决。若研究报道的资料不全，则进一步与该研究作者联系获取；若最终未获得相关数据，则排除该项研究。

1.3 质量评价

采用Cochrane风险偏倚评估工具进行文献质量评价，该工具主要从7个领域对研究的风险偏倚进行评价，包括随机序列产生、分配隐藏、研究者和受试者施盲、研究结果盲法评价、结局数据完整性、选择性报告风险及其他偏倚来源等。每条指标采用“低偏倚风险”、“不确定偏倚风险”和“高偏倚风险”进行判定[4]。

1.4 统计学方法

采用Stata16.0软件进行meta分析。数值变量资料采用加权均数差（weighted mean difference，WMD）作为合并分析指标，二分类变量资料选用相对危险度（risk ratio，RR）作为合并分析指标。对于连续性变量，当测量的时间点不一致，或纳入研究间均数或者标准差相差≥10倍以上的时候，选用标准化均数差（standardized mean difference，SMD）合并统计量。以$P \leqslant 0.05$为差异有统计学意义。当异质性检验$I^2 < 50\%$，认为各研究结果间无异质性，采用固定效应模型；若$I^2 \geqslant 50\%$，认为纳入研究结

果间存在异质性，则选择随机效应模型。

2 结果

2.1 纳入文献基本信息

文献检索结果经过原始检索、题目、摘要初筛、全文筛查和最终筛查，最后共 38 项研究被纳入，文献检索及纳入流程见图 1。纳入研究特征表纳入的 38 项研究的作者、时间、病例数等信息见表 2[5—42]。所纳入的 38 篇文献中，18 篇为在中国开展的研究。

表 1 文献基本信息

Table 1 Basic information of literatures

研究	年份	试验组样本量/例	对照组样本量/例	干预措施	研究设计
Miyata等[5]	2017	31	30	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Marano等[6]	2013	54	55	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Matsuda等[7]	2017	35	37	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
王苏等[8]	2016	21	23	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Klek等[9]	2008	92	91	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Sakurai等[10]	2007	16	14	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Scislo等[11]	2018	44	54	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Sim等[12]	2022	22	18	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Sultan等[13]	2012	33	34	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Takeuchi等[14]	2007	6	20	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Wei等[15]	2014	26	20	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Wu等[16]	2001	25	23	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
王书敏等[17]	2020	31	31	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
邵峰等[18]	2012	33	34	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
赵得新等[19]	2011	21	21	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
于建军等[20]	2006	21	21	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
徐延昭等[21]	2020	34	31	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
伍映鑫等[22]	2015	30	30	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
温冰[23]	2006	48	48	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
徐红[24]	2002	21	21	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
吴国豪等[25]	2003	44	44	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
陈大伟等[26]	2004	20	20	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
胡抢等[27]	2017	36	36	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
蒋小华等[28]	2005	48	48	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
蒋咏梅等[29]	2002	13	13	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
刘玉猛等[30]	2020	25	27	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
刘卓等[31]	2011	21	21	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Aiko等[32]	2008	15	14	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Braga等[33]	1996	20	20	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Braga等[34]	2002	50	50	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Braga等[35]	1999	85	86	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Camargo 等[36]	2019	25	26	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Daly等[37]	1995	30	30	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Gianotti等[38]	2002	102	102	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Gianotti等[39]	1997	101	102	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Hosseinzadeh等[40]	2016	17	17	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Ida等[41]	2017	63	61	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性
Kenler等[42]	1996	17	18	免疫营养组*vs*标准营养组	前瞻性

2.2 文献质量

纳入 38 篇文献中，19 篇（50%）文献偏倚风险判断为低风险，17 篇（44.7%）文献偏倚风险判断为不确定，2 篇（5.3%）判断为高风险。表明纳入研究文献的总体质量较好，详见图 2 和图 3。

2.3 感染并发症发生数

共 20 篇文献报道感染并发症指标的结果，其中 ω-3 多不饱和脂肪酸 994 例，对照组 1 110 例。I^2 = 0%，P = 0.548，表明文献不存在异质性。统计结果显示，RR = 0.75，P < 0.001，总效应存在统计学差异，表明与对照组相比，ω-3 多不饱和脂肪酸组感染并发症发生数减少，详见图 4。

2.4 其他观察指标与结果汇总

其他指标与结果汇总见表 2。结果表明，除了自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）及 WBC 两项指标组间无统计学差异外，上消化道恶性肿瘤患者手术期间使用 ω-3 多不饱和脂肪酸的有效性和安全性均优于常规 EN 制剂。

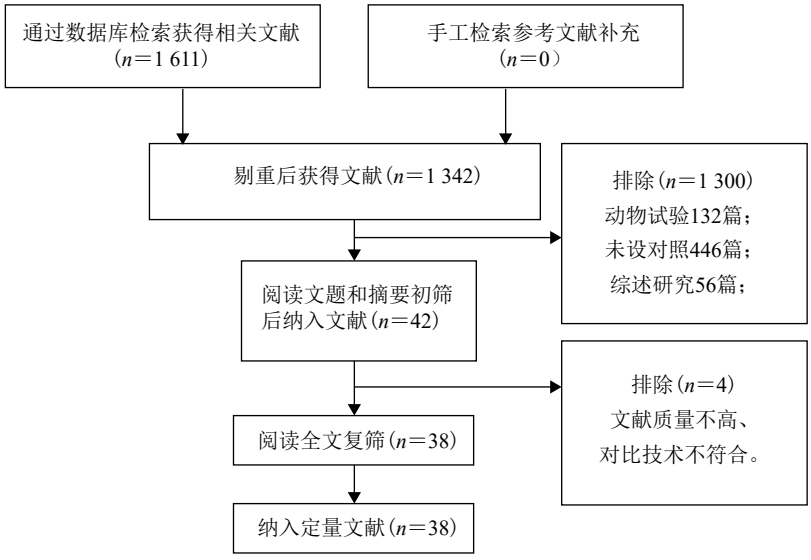


图 1 文献纳入流程

Figure 1 Literature inclusion process

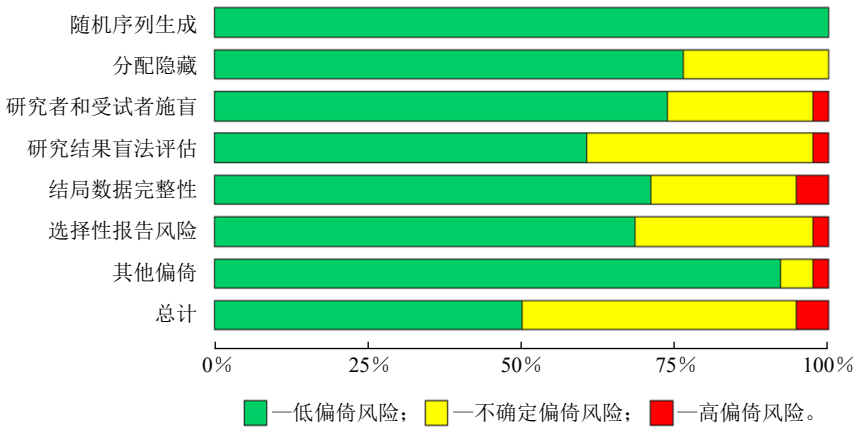


图 2 纳入文献偏倚风险评估总体情况

Figure 2 Overall results of risk assessment for inclusion of literature bias

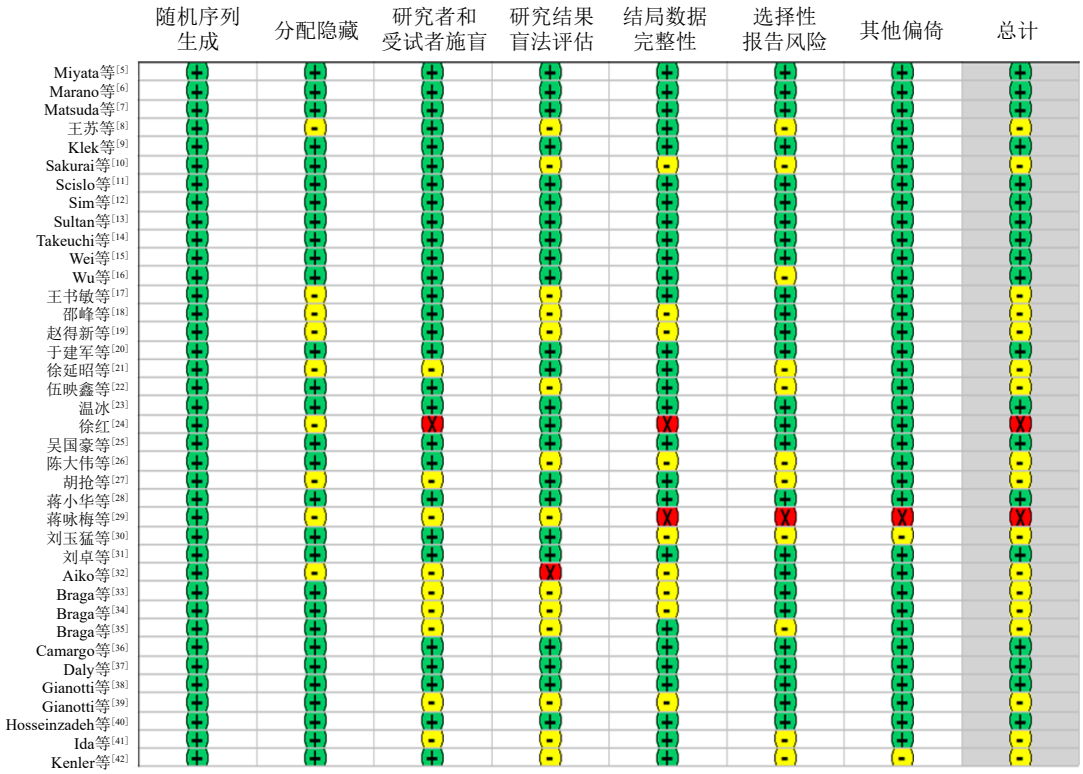


图 3　纳入文献偏倚风险评估详情

Figure 3　Details of risk assessment for inclusion of literature bias

研究	含ω-3多不饱和脂肪酸标准肠内营养制剂 事件/例	含ω-3多不饱和脂肪酸标准肠内营养制剂 总事件/例	标准肠内营养制剂 事件/例	标准肠内营养制剂 总事件/例	权重/%	RR 固定效应模型，95%置信区间（confidence interval，CI）
Marano等[6]	4	54	11	51	1.96	0.41 (0.14～1.21)
Matsuda等[7]	13	35	18	40	7.63	0.83 (0.48～1.43)
Klek等[9]	21	92	23	94	8.64	0.93 (0.56～1.56)
Sakurai等[10]	3	16	6	19	1.56	0.59 (0.18～2.00)
Scislo等[11]	11	44	13	46	4.87	0.88 (0.44～1.76)
Sultan等[13]	33	66	34	67	20.29	0.99 (0.70～1.38)
Takeuchi等[14]	5	6	13	14	15.49	0.90 (0.61～1.32)
Wei等[15]	1	26	6	31	0.55	0.20 (0.03～1.55)
邵峰等[18]	2	33	6	37	0.99	0.37 (0.08～1.73)
赵得新等[19]	4	21	6	23	1.85	0.73 (0.24～2.23)
于建军等[20]	4	21	6	23	1.85	0.73 (0.24～2.23)
徐延昭等[21]	2	34	8	40	1.05	0.29 (0.07～1.29)
伍映鑫等[22]	1	30	7	36	0.56	0.17 (0.02～1.32)
吴国豪等[25]	5	44	11	50	2.42	0.52 (0.19～1.37)
刘卓等[31]	4	21	6	23	1.85	0.73 (0.24～2.23)
Braga等[34]	8	50	12	54	3.54	0.72 (0.32～1.61)
Braga等[35]	9	85	22	98	4.47	0.47 (0.23～0.97)
Daly等[37]	3	30	13	40	1.71	0.31 (0.10～0.98)
Gianotti等[38]	16	101	31	116	7.89	0.59 (0.35～1.32)
Gianotti等[39]	13	87	20	94	5.74	0.70 (0.37～1.32)
总计 (95%CI)	169	994	285	1110	1000	0.75 (0.64～0.87)

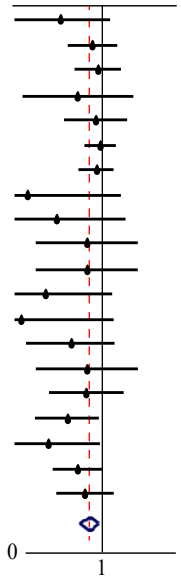


图 4　含 ω-3 多不饱和脂肪酸对比标准肠内营养制剂感染并发症发生数森林图

Figure 4　ω-3 polyunsaturated fatty acids versus standard enteral nutrition preparations forest map of the number of infection complications

表 2 其他指标结果汇总

Table 2 Summary of other indicator results

指标分类	评价指标	研究数量/项	I^2/%	统计量结果	95%CI	P值
免疫相关	CD3	5	77.61	WMD=4.47	0.95～7.99	0.01
	CD4	16	95.52	WMD=5.63	1.40～9.85	0.01
	IgA	10	93.11	WMD=0.43	0.28～0.58	<0.001
	IgM	9	59.54	WMD=0.22	0.11～0.33	<0.001
	IgG	9	39.82	WMD=1.42	1.09～1.76	<0.001
	NK	5	95.53	WMD=4.53	−0.41～9.45	0.07
炎症相关	IL-6	16	82.85	SMD=−1.00	−1.34～−0.67	<0.001
	TNF-α	11	80.81	SMD=−0.90	−1.29～−0.51	<0.001
	WBC	6	86.13	SMD=0.16	−0.48～0.79	0.63
	CRP	11	75.90	SMD=−0.73	−1.01～−0.39	<0.001
营养相关	前白蛋白	13	93.81	SMD=0.77	0.21～1.34	<0.05
效率相关	住院天数	11	98.44	SMD=−2.32	−4.21～−0.43	<0.001

2.5 发表偏倚检验

发表偏倚首先采用漏斗图检测，此外考虑到本研究纳入的分析指标为二分类和连续性指标，针对文献发表偏倚，通过 Egger 检验在分析发表偏倚的可能性。以前白蛋白指标为例，其发表偏倚的漏斗图见图 5，Egger 检验图见图 6。Egger 检验结果显示，该指标分析纳入的文献不存在发表偏倚（P = 0.303）。

其他指标发表偏倚检验结果如表 3 所示，结果表明，除感染并发症及住院天数 2 项指标可能存在发表偏倚外，其他指标均不存在发表偏倚。

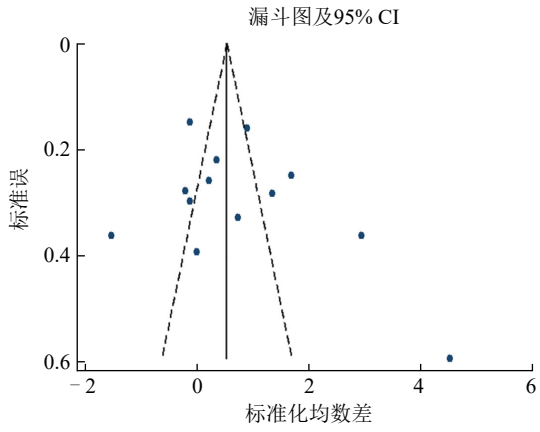


图 5 前白蛋白发表偏倚漏斗图

Figure 5 Funnel plots of prealbumin

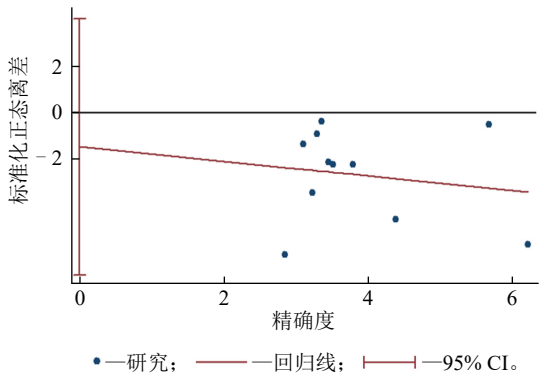


图 6 前白蛋白发表偏倚 Egger 图

Figure 6 Publication bias of Egger plot for prealbumin

表 3 其他指标发表偏倚 Egger 检验结果

Table 3 Results of Egger test for publication bias of other indicators

评价指标	纳入研究个数	P值	是否存在发表偏倚
感染并发症	18	0.022	是
$CD3^+$	5	0.407	否
$CD4^+$	16	0.469	否
IgA	10	0.061	否
IgM	9	0.142	否
IgG	9	0.163	否
NK	5	0.021	否
IL-6	16	0.356	否
TNF-α	11	0.468	否
WBC	6	0.528	否
CRP	11	0.565	否
住院天数	11	0.039	是

3 讨论

近年来恶性肿瘤发病率逐年升高，患者营养风险比例超过 50%，营养不良发生率高达 30% 以上[43]。研究表明，恶性肿瘤患者普遍存在全身系统炎症反应，系统炎症在肿瘤早期即出现，并随着疾病进展而加重；炎症反应通过多途径促进肿瘤进展，并影响营养物质代谢，导致能量摄取及利用失衡[44—47]。对患者采取营养支持疗法有助于改善机体功能，改善临床疗效，降低并发症的发生率和死亡率。

本研究通过 meta 分析的方法，系统对比、分析上消化道恶性肿瘤患者围手术期使用含 ω-3 多不饱和脂肪酸或标准 EN 制剂的有效性及安全性，结果显示，与标准 EN 制剂相比，含有 ω-3 多不饱和脂肪酸的 EN 制剂在改善上消化道恶性肿瘤患者感染并发症、免疫和炎症相关指标、白蛋白以及住院天数等方面更具优势。提示作为机体重要的能量底物和主要能源储备，脂类能提供绝大部分的非糖类热量、组成细胞的成分和必需脂肪酸，故对于没有脂类代谢异常的患者，脂肪乳是理想、高效的能量来源[48]。

ω-3 多不饱和脂肪酸主要包括 α- 亚麻酸、二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸。研究表明，ω-3 多不饱和脂肪酸通过改变细胞膜的结构、功能和流动性，以及竞争性抑制减少促炎介质的生成，充分发挥调解恶性肿瘤患者炎症反应的作用[49—51]。体外细胞试验显示，经 ω-3 多不饱和脂肪酸干预的巨噬细胞促炎因子 TNF-α 及 IL-6 分泌水平发生改变，从而进一步证实 ω-3 多不饱和脂肪酸对巨噬细胞有直接的抗炎作用[52]。众多临床研究显示，作为一种免疫营养素，ω-3 多不饱和脂肪酸在糖尿病、高血压、关节炎、肿瘤以及其他炎症和自身免疫性疾病的防治中发挥着重要药理营养素的作用[3, 53—55]。

行 EN 治疗需要关注其对患者的安全性，EN 制剂的配方组成须根据不同患者的器官功能、疾病状态、代谢情况及其他治疗措施准确设计。此外，EN 制剂所含营养素必须完整，包括水、碳水化合物、氨基酸、脂肪、电解质、维生素和微量元素。特殊情况下，也可加入某些特殊营养物质（如药理营养素），以促进患者恢复。

4 结论

含有 ω-3 多不饱和脂肪酸的肠内营养制剂相比常规营养制剂，在上消化道恶性肿瘤术后营养治疗中在有效性和安全性方面更具有优势，可以作为临床优选用药。受纳入研究数量和质量的限制，上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献：

[1] 李勇男, 吴硕东, 苏洋. 肝功能不全患者营养支持的研究进展[J]. 肝胆外科杂志, 2011, 19(1): 76-78.

[2] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肿瘤患者营养支持指南[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(11): 801-829.

[3] 郭玉文, 曹婧然. 基于指南与meta分析证据的n-3多不饱和脂肪酸的临床应用[J]. 天津医科大学学报, 2020, 26(2): 188-192.

[4] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究meta分析中的应用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2): 147-148.

[5] Miyata H, Yano M, Yasuda T, *et al*. Randomized study of the clinical effects of ω-3 fatty acid-containing enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer[J]. Nutrition, 2017, 33: 204-210.

[6] Marano L, Porfidia R, Pezzella M, *et al*. Clinical and immunological impact of early postoperative enteral immunonutrition after total gastrectomy in gastric cancer patients: a prospective randomized study[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(12): 3912-3918.

[7] Matsuda Y, Habu D, Lee S, *et al*. Enteral diet enriched with ω-3 fatty acid improves oxygenation after thoracic esophagectomy for cancer: a randomized controlled trial[J]. World J Surg, 2017, 41(6): 1584-1594.

[8] 王苏, 郭华, 赵颖, 等. Omega-3多不饱和脂肪酸对颈胸腹三切口食管癌切除术后炎症反应的影响研究[J]. 东南国防医药, 2016, 18(5): 501-504.

[9] Klek S, Kulig J, Sierzega M, *et al*. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery – a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. Clin Nutr, 2008, 27(4): 504-512.

[10] Sakurai Y, Masui T, Yoshida I, *et al*. Randomized clinical trial of the effects of perioperative use of immune-enhancing enteral formula on metabolic and immunological status in patients undergoing esophagectomy[J]. World J Surg, 2007, 31(11): 2150-2157.

[11] Scislo L, Pach R, Nowak A, *et al*. The impact of postoperative enteral immunonutrition on postoperative complications and survival in gastric cancer patients – randomized clinical trial[J]. Nutr Cancer, 2018, 70(3): 453-459.

[12] Sim E, Kim JM, Lee SM, *et al*. The Effect of omega-3 enriched oral nutrition supplement on nutritional indices and quality of life in gastrointestinal cancer patients: a randomized clinical trial[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2022, 23(2): 485-494.

[13] Sultan J, Griffin SM, di Franco F, *et al*. Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery[J]. Br J Surg, 2012, 99(3): 346-355.

[14] Takeuchi H, Ikeuchi S, Kawaguchi Y, *et al*. Clinical significance of perioperative immunonutrition for patients with esophageal cancer[J]. World J Surg, 2007, 31(11): 2160-2167.

[15] Wei Z, Wang W, Chen J, *et al*. A prospective, randomized, controlled study of ω-3 fish oil fat emulsion-based parenteral nutrition for patients following surgical resection of gastric tumors[J]. Nutr J, 2014, 13: 25.

[16] Wu GH, Zhang YW, Wu ZH. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2001, 7(3): 357-362.

[17] 王书敏, 贾军梅, 平梅. 肠内免疫营养支持联合化疗治疗晚期胃癌的研究[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(4): 36-39.

[18] 邵峰, 杨成刚, 刘鑫, 等. 免疫微生态肠内营养在合并糖尿病的胃肠道肿瘤患者中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(5): 476-479.

[19] 赵得新, 朱甲明, 陈云波. 免疫增强型肠内营养对胃癌根治病人术后免疫功能和炎症反应的影响[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(3): 428-430.

[20] 于建军, 陆国超, 李春雨, 等. 免疫增强型肠内营养对消化道恶性肿瘤病人术后免疫功能和炎症反应的影响[J]. 现代医院, 2006, 6(7): 14-15.

[21] 徐延昭, 张缜, 郭强, 等. 术前口服肠内免疫营养在食管癌新辅助化疗患者中的临床应用[J]. 天津医药, 2020, 48(2): 136-140.

[22] 伍映鑫, 夏霖, 王勇, 等. 胃癌患者术前应用含ω-3不饱和脂肪酸的肠内营养制剂的临床效果观察[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(3): 312-316.

[23] 温冰. 胃癌术后不同营养途径对病人愈后的影响[J]. 医学研究杂志, 2006, 35(5): 59-61.

[24] 徐红. 消化道肿瘤病人术后早期肠内营养应用及其对血糖影响的临床研究[D]. 成都: 四川大学, 2002.

[25] 吴国豪, 王浩, 张延伟, 等. 消化道肿瘤手术后早期应用免疫增强型肠内营养的作用[J]. 肠外与肠内营养, 2003, 10(1): 8-11.

[26] 陈大伟, 费哲为, 张一楚, 等. 免疫肠内营养对胃癌患者术后营养和免疫功能的影响[J]. 中国临床营养杂志, 2004, 12(4): 228-231.

[27] 胡抢, 孙元水, 王峰勇, 等. ω-3不饱和脂肪酸肠内营养与普通肠内营养对胃癌术后患者免疫功能的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2017, 25(3): 189-190.

[28] 蒋小华, 李宁, 朱维铭, 等. 胃癌术后早期肠内免疫营养的作用[J]. 肠外与肠内营养, 2005, 12(2): 102-104.

[29] 蒋咏梅, 曹伟新, 燕敏, 等. 术后早期提供不同配方肠内营养对胃癌病人的临床意义[J]. 外科理论与实践, 2002, 7(4): 291-294.

[30] 刘玉猛, 张新胜, 刘钊, 等. 含ω-3多不饱和脂肪酸的肠内营养对胃癌患者营养状况及生活质量的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2020, 28(3): 151-157.

[31] 刘卓, 于杰. 免疫增强型肠内营养对胃癌根治患者术后免疫功能和炎症反应的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(1): 66-67.

[32] Aiko S, Yoshizumi Y, Ishizuka T, *et al*. Enteral immuno-enhanced diets with arginine are safe and beneficial for patients early after esophageal cancer surgery[J]. Dis Esophagus, 2008, 21(7): 619-627.

[33] Braga M, Gianotti L, Cestari A, *et al*. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas[J]. Arch Surg, 1996, 131(12): 1257-1264.

[34] Braga M, Gianotti L, Nespoli L, *et al*. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study[J]. Arch Surg, 2002, 137(2): 174-180.

[35] Braga M, Gianotti L, Radaelli G, *et al*. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results

of a randomized double-blind phase 3 trial[J]. Arch Surg, 1999, 134(4): 428-433.

[36] De Quadros Camargo C, Mocellin MC, Brunetta HS, *et al*. Fish oil decreases the severity of treatment-related adverse events in gastrointestinal cancer patients undergoing chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, triple-blind clinical trial[J]. Clin Nutr ESPEN, 2019, 31: 61-70.

[37] Daly JM, Weintraub FN, Shou J, *et al*. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients[J]. Ann Surg, 1995, 221(4): 327-338.

[38] Gianotti L, Braga M, Nespoli L, *et al*. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer[J]. Gastroenterology, 2002, 122(7): 1763-1770.

[39] Gianotti L, Braga M, Vignali A, *et al*. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms[J]. Arch Surg, 1997, 132(11): 1222-1229.

[40] Hosseinzadeh A, Ardebili SMM. Efficacy of ω fatty acid supplementation on mRNA expression level of tumor necrosis factor α in patients with gastric adenocarcinoma[J]. J Gastrointest Cancer, 2016, 47(3): 287-293.

[41] Ida S, Hiki N, Cho H, *et al*. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer[J]. Br J Surg, 2017, 104(4): 377-383.

[42] Kenler AS, Swails WS, Driscoll DF, *et al*. Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula[J]. Ann Surg, 1996, 223(3): 316-333.

[43] 于康, 周晓容, 郭亚芳. 恶性肿瘤住院患者营养风险和营养不足发生率及营养支持应用状况调查[J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(6): 408-411.

[44] Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: underlying factors, effects, and prognostic significance[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(31): 4383-4404.

[45] Dolan RD, McMillan DC. The prevalence of cancer associated systemic inflammation: implications of prognostic studies using the Glasgow prognostic score[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 150: 102962.

[46] Arends J, Bachmann P, Baracos V, *et al*. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. Clin Nutr, 2017, 36(1): 11-48.

[47] De Araújo Fonseca Cordeiro L, Silva TH, de Oliveira LC, *et al*. Systemic inflammation and nutritional status in patients on palliative cancer care: a systematic review of observational studies[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2020, 37(7): 565-571.

[48] 彭娜, 吕飞, 郭秋霞. 结构脂肪乳与中/长链脂肪乳对肝癌患者肝切除术后营养支持的效果比较[J]. 中国药房, 2017, 28(2): 250-253.

[49] Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology?[J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75(3): 645-662.

[50] Calder PC. The 2008 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: fatty acids and inflammation – from the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic[J]. Clin Nutr, 2010, 29(1): 5-12.

[51] Murphy RA, Mourtzakis M, Mazurak VC. N-3 polyunsaturated fatty acids: the potential role for supplementation in cancer[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2012, 15(3): 246-251.

[52] 郝薇. Omega-3多不饱和脂肪酸对人肝细胞和巨噬细胞抗炎作用的实验研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.

[53] 孙桂菊, 柳和春, 许登峰, 等. n-3多不饱和脂肪酸的抗炎作用和2型糖尿病[J]. 健康教育与健康促进, 2020, 15(2): 116-119.

[54] 王磊, 陈平. n-3多不饱和脂肪酸抗肿瘤机制的相关研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2012, 15(2): 126-130.

[55] 孙静文, 庄则豪. n-3多不饱和脂肪酸抗消化道肿瘤作用[J]. 广东医学, 2011, 32(18): 2485-2488.

（编辑：王　佳）