

# 脓毒症患者输注红细胞的作用与地位

卢中秋 徐 畅

〔作者简介〕 卢中秋,急诊医学博士,二级教授,主任医师,博士生导师和博士后导师,目前担任温州医科大学急诊医学研究所所长,温州医科大学第一临床医学院(信息与工程学院)执行院长,温州医科大学附属第一医院副院长、急诊医学中心主任。国家卫生健康委员会有突出贡献中青年专家,全国五一劳动奖章获得者,浙江省劳动模范,享受国务院政府特殊津贴。浙江省高校中青年学科带头人,浙江省高校重点学科、浙江省医学创新学科、浙江省中医药重点学科、浙江省“十三五”中医药重点专科(急诊科)负责人。获得第一届“生命卫士”中国急诊医师奖。担任中国医师协会急诊医师分会副会长兼急诊中毒学主任委员、中国急诊专科医联体副主席、中华医学会急诊医学分会委员兼中毒学组副组长等学术职务。国家自然科学基金项目评审专家。先后主持国家自然科学基金资助项目(面上项目)3项,国家科技部重大专项子项目1项,国家卫生健康委员会(原中华人民共和国卫生部)科研基金资助项目2项及浙江省科技计划项目、浙江省自然科学基金重点项目等15项。以第一或通讯作者身份发表学术论文400余篇,其中SCI收录论著45篇。参与编写《急诊与灾难医学》、《急诊医学》等规划教材及专著20余部。

**摘要** 脓毒症是感染引起的全身炎症反应,往往导致多器官功能衰竭,是全球主要死亡原因之一。脓毒症患者常伴有贫血。脓毒症相关器官功能不全发生机制与组织灌注和氧输送不足相关。输注红细胞可能是一种合理的治疗方式。然而,输注红细胞与免疫抑制、液体负荷等风险增加相关。脓毒症存在着异质性,未来输注红细胞策略的实施,应更关注患者病理生理变化,探究最合适的输注红细胞决策时机。

**关键词** 脓毒症 红细胞 氧输送 不良反应

**中图分类号** R552

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.12.003

脓毒症患者往往伴有贫血,常接受输注红细胞治疗。这项干预措施可能通过增加氧输送以改善氧的供需平衡<sup>[1]</sup>。2004年起,输注红细胞被纳入脓毒症集束化治疗方案<sup>[2]</sup>。输注红细胞纠正贫血被认为是挽救生命的重要措施,但输注过程中存在的潜在风险使临床医师评估获益风险时面临着挑战<sup>[3,4]</sup>。因此,深入了解输注红细胞在脓毒症治疗中的地位至关重要。

## 一、脓毒症氧债与输注红细胞的合理性

脓毒症发生时,氧供减少导致细胞功能障碍。脓毒症固有的炎症反应引起线粒体功能障碍,将导致器官功能损伤<sup>[5]</sup>。细胞新陈代谢从有氧向无氧转变,使三羧酸循环受到抑制、厌氧菌代谢、乳酸堆积。

毋庸置疑,持续性低血压、高乳酸血症与脓毒症患者不良结局密切相关<sup>[6]</sup>。脓毒症患者中,高乳酸血症的发生机制可能与循环衰竭、组织灌注不足导致

细胞缺氧、线粒体呼吸链中断、无氧酵解增加相关。氧债被认为是休克的驱动因素,炎症活动中生理过程的维持与启动者。混合静脉血氧饱和度的降低可能提示氧债存在,意味着血红蛋白在较低水平的血氧分压下提取能力增加<sup>[7]</sup>。因此,对于伴有低血压、高乳酸血症、混合静脉血氧饱和度(正常值:70%~80%)下降的患者,传统的脓毒症治疗方案中推荐予液体复苏疗法优化心排出量,血管活性药物维持适当灌注压以及增加血液携氧能力使更多的氧分子被传递到外周组织。理论上,输注红细胞能够提高血红蛋白浓度,增加血液携氧能力,限制氧债的进展。

氧供与氧耗的不平衡在危重患者中尤为常见。在过去的30年里,开始出现一些临床研究评估增加氧输送[ $>600\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ ]对危重患者预后的影响。增加氧输送可以通过提高血红蛋白浓度或者心排出量实现。Tuchschmidt等<sup>[8]</sup>通过一项前瞻性研究发现,增加心指数及氧输送水平可能与改善脓毒性休克患者预后相关。Shoemaker等<sup>[9]</sup>研究报道,在253例外科危重患者中,器官功能恶化与死亡的患者有着更高的氧债。高危亚组研究人群中( $n=56$ ),干预组( $n=27$ )患者心排出量、氧输送水平得到了增加,

基金项目:浙江省重点研发计划项目(2021C03072);浙江省中医药管理局“十三五”重点专科建设项目

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院急诊医学科

通讯作者:卢中秋,电子邮箱:lzq640815@163.com

且氧债程度得到减轻,脏器功能衰竭比例下降,病死率降低。Yu 等<sup>[10]</sup>进行的另一项随机对照试验发现,通过治疗实现高氧输送的患者组病死率较低。与之不同的是,在一项前瞻性随机对照研究中,Hayes 等<sup>[11]</sup>研究发现,在危重患者人群中,增加氧输送可能与增加院内病死率相关。然而,在随后分析中,Hayes 等<sup>[12]</sup>得出与 Yu 等<sup>[10]</sup>相似的结论,即脓毒性休克人群中,存活组患者的氧输送与氧耗水平增加。

Rivers 等<sup>[13]</sup>研究发现,早期提高氧输送水平,能够改善伴有低血压或者高乳酸血症的脓毒性休克患者的病死率。所有患者均接受标准化治疗方案包括静脉液体复苏和运用血管活性药物维持患者血压。早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT)组患者在急诊入院后 6h 内进一步接受红细胞输注使血细胞比容 $\geq 30\%$ ,且运用多巴酚丁胺针维持中心静脉血氧饱和度 $\geq 70\%$ 。在此研究中,患者基线平均中心静脉血氧饱和度低于 50%,提示着机体氧利用率增加。在 6h 的时间节点,EGDT 组中 95% 的患者中心静脉血氧饱和度 $\geq 70\%$ ,而标准组中仅有 60%。EGDT 组中 64% 的患者接受输注红细胞治疗,同时 19% 的标准组患者接受输注红细胞治疗。Rivers 等<sup>[13]</sup>强调了早期阶段纠正氧债的重要性,有利于减少随后病理生理异常情况的发生率。韩国一项多中心回顾性队列研究显示,社区获得性脓毒症及脓毒性休克患者中,输注红细胞是常见的,且输注红细胞与改善患者 7 天、28 天及住院病死率相关<sup>[14]</sup>。

EGDT 方案似乎能够改善伴有休克或者高乳酸血症患者的预后,随之而来的研究提出了不同的观点。在健康人群中,组织氧耗甚至可以在 5g/dl 的血红蛋白水平下维持,即正常状态下,机体有足够的氧气储备能力<sup>[15]</sup>。基于上述观点,为什么严重脓毒症患者会表现为高乳酸血症及中心静脉或混合静脉血氧饱和度降低呢?两种可能的解释是:(1)脓毒症期间循环功能障碍导致机体氧储备降低。(2)高乳酸血症及中心静脉血氧饱和度的改变不能用氧债理论完全解释。“供氧依赖”是脓毒症期间能够观察到的一个重要现象,即组织氧利用率对氧供应的依赖需求增加<sup>[16,17]</sup>。“供氧依赖”意味组织需要提供更多的氧。病理状态下,机体氧储备不再充足,输注红细胞是增加组织携氧能力的合理方式。一项系统评价显示,在脓症患者中,输注红细胞与氧耗、氧输送增加显著相关,提示输注红细胞可能改善脓毒症时细胞氧合情况<sup>[18]</sup>。与此同时,有研究质疑“供氧依赖”现象

存在<sup>[19]</sup>。未来需要进一步的前瞻性研究验证输注红细胞对组织器官氧代谢与临床预后的影响。

输注红细胞同时可能改善血液黏滞度,维持功能性毛细血管密度,从而提高血管阻力,减少对血管活性药物的需求。Tsai 等<sup>[20]</sup>研究发现,维持微血管功能不仅依赖于红细胞携氧能力和 S-硝基硫醇的含量,还有足够的血液黏滞度来维持功能毛细血管的密度。在失血性休克的仓鼠模型中,经过一氧化碳或硝酸盐处理红细胞的动物组在全身或者微循环血流动力学上比较,差异无统计学意义<sup>[21]</sup>。通过建立数学模型,Zimmerma 等<sup>[22]</sup>评估了血液黏滞度增加对氧输送的影响。该模型预测在基线血红蛋白值 $> 5.8\text{g/dl}$ 时,输注 0.5~3.0 单位红细胞时可以增加血液黏滞度,使氧输送水平下降。因此,输注红细胞可能通过改善血液黏滞度维持微循环。这种影响可能与携氧能力没有直接联系。在未来,可以通过运用超血浆扩容剂来增加血浆黏滞度以达到类似的效果(如聚乙二醇结合白蛋白)。

## 二、输注红细胞的不良反应

1. 输血相关急性肺损伤(transfusion-related acute lung injury, TRALI):TRALI 为输血后 6h 内(可能在 72h 内)发生的急性肺损伤(acute lung injury, ALI),而且与导致 ALI 及急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的其他危险因素无关<sup>[23]</sup>。TRALI 是输血后最常见的并发症之一,有着较高的病死率<sup>[23]</sup>。发病机制主要的学说是“两次打击学说”。“First-hit”代表自身潜在的临床前状况,相关危险因素包括长期嗜酒史、休克、肝脏手术史、吸烟、机械通气状态的高气道反应性、液体正平衡、低 IL-10 水平、全身炎症反应<sup>[24]</sup>。上述机制可激活肺毛细血管内皮细胞,诱导肺中性粒细胞增多、聚集。“Second-hit”可能为血液及血制品中抗白细胞抗体或其他因素表达所致。约有 80% 的病例中,抗人类白细胞抗体 I 类、II 类或抗粒细胞特异性抗原抗体潜在触发 TRALI。在余下的 20% TRALI 病例中,是由非抗体因素或生物反应调节修饰所致,其中包括:脂质介质、细胞外囊泡、老化的血细胞。脓毒症被认为是 TRALI 进展的危险因素<sup>[25]</sup>。

2. 输血相关循环超负荷(transfusion-associated circulatory overload, TACO):TACO 是继发于输血的液体超负荷和肺水肿。在输血过程中或几小时内均有可能发生。临床表现为低氧血症、呼吸急促、心动过速,胸片提示肺部浸润性改变。据报道,在美国,

TACO 是输血后第 2 常见的并发症,同样具有高病死率。TACO 发病机制同样以“两次打击学说”为主流学说。不同的是,“First - hit”代表液体反应性差。Roubinian 等<sup>[26]</sup>进行的一项大型前瞻性研究发现,血浆输注、急性肾损伤、输血前使用利尿剂、血压的升高、X 线提示心脏增大是 TACO 的危险因素。“Second - hit”可能是由于液体管理欠佳和不恰当的补液实践所致(如快速的补液速度),上述原因均与 TACO 的发生密切相关。值得注意的是,近年来研究发现,在心脏过负荷人群中,与未输血组比较,输血组的液体正平衡程度与心脏过负荷关联性更低<sup>[27]</sup>。TACO 的进展可能由于胶体渗透压的增加(血制品使累积液体从血管外转移至血管内来增加有效循环血量)。除了输血量,血制品中其他因素可能影响 TACO 的发生。诊断上 TACO 需要与 TRALI 相鉴别。TACO 以静液性水肿(心源性)为特征,而 TRALI 表现为肺渗透性水肿(非心源性)。两者在症状、胸片上表现相似,由于发病机制不同,可通过超声心动图、有创性检查(如肺动脉导管)、B 型钠尿肽、结合补液及输血史进行鉴别诊断。同时炎性介质对心肌的作用会导致心肌功能不全<sup>[28]</sup>。目前尚不清楚脓毒症心肌病是否与脓毒症 TACO 相关联。

3. 输血相关免疫抑制(transfusion - related immunomodulation, TRIM): TRIM 定义继发于异体输血后复杂的免疫反应,最终表现为免疫功能抑制。潜在发生机制包括:残余白细胞、凋亡细胞、生物效应修饰因子(细胞因子、可溶性介质、可溶性人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)多肽、细胞衍生的微粒/胞外微泡及游离血红蛋白)介导的免疫抑制及促炎反应,导致院内感染、并发症率、病死率、肿瘤复发率风险增加<sup>[29]</sup>。目前来看,去白红细胞的使用是否能够减少或改善异体输血所致的免疫抑制仍存在争议<sup>[29-31]</sup>。Khan 等<sup>[32]</sup>进行的一项回顾性队列研究发现,去白红细胞能够减低心脏外科手术后免疫抑制的风险,且取决于红细胞中白细胞减少的程度。

4. 溶血反应:供体和受体细胞类型间免疫不相容是临床上溶血反应最常见的原因。急性反应指发生在输血后的 24h 内,对预先存在抗体的患者发生的反应。若为 ABO 血型不相容,常发生致命性打击。迟发溶血性输血反应为二次免疫反应,多数发生在有输血史、同种异体干细胞移植或孕妇群体中。这些反应很少构成紧急事件。

在创伤管理中,未经交叉匹配的急性溶血反应率

约为 1/2000<sup>[33]</sup>。国际血液监测数据库(International Hemovigilance Database)显示,延迟溶血性输血反应发生率占有输血反应的 4.3%,严重反应的 16%<sup>[34]</sup>。在镰刀型细胞贫血的患者中,溶血反应比例更高。

直接反应常表现为头痛、胸痛、腹痛、恶心、呕吐、畏寒、寒战、荨麻疹、气促、低血压、血尿,为血管内溶血。应立即停止输血,紧急治疗,以支持治疗为主。延迟反应通常在 3 天至 3 周左右发生,常见表现为贫血、黄疸(非结合型高胆红素血症)及 Coomb's 试验阳性(血管外溶血)。发热、血红蛋白尿、血红蛋白血症则更为少见。这种情况通常无需干预。需向输血机构报告,以减少未来输血风险。在未来临床护理工作中,继续巩固完善快速识别、处理可疑反应,及时系统上报是管理输血反应的基石。

5. 输血相关过敏反应:过敏反应属于 1 型超敏反应,是最为常见的输血不良反应之一。临床表现为轻微的皮疹(孤立的荨麻疹或荨麻疹样改变)或是急性、全身性过敏反应,即输血后 4h 内出现的瘙痒或局限性血管源性水肿,以低血压、呼吸衰竭为显著特征。应立即停止输血并应用抗组胺药物,肌肉注射肾上腺素。不推荐予抗组胺药与糖皮质激素常规预防。

### 三、展 望

炎性反应失调被认为是脓毒症病理生理核心过程。“脓毒症”一词,有着广泛的表现范围,疾病从早期到中后期的管理措施,从过度免疫反应到免疫麻痹。传统的治疗侧重于感染控制与器官功能支持。随着医学理念的革新,个体化的治疗理念是通过鉴别不同临床特征的患者并对治疗干预有不同的疗效反应确定疾病亚型。例如,Calfee 等<sup>[35]</sup>对急性呼吸窘迫综合征表型进行了潜在类别分类,各亚型具有不同的临床特征。Zhang 等<sup>[36]</sup>确定了脓毒症 4 个不同的亚型,各亚型显示不同的病死率与液体复苏后的反应。输注红细胞能够改善贫血,对于氧输送存在障碍的患者,那可能起到积极的推动作用。线粒体功能障碍是脓毒症导致器官功能不全的机制基础,哪一类患者亟待需要输注红细胞,何时输注,是未来研究关注的焦点。

### 参考文献

- 1 Docherty AB, Turgeon AF, Walsh TS. Best practice in critical care: anaemia in acute and critical illness[J]. *Transfusion Medicine (Oxford, England)*, 2018, 28(2): 181 - 189
- 2 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. *Crit-*

- ical Care Medicine, 2004, 32(3): 858 – 873
- 3 Vincent JL. Transfusion thresholds: the dangers of guidelines based on randomized controlled trials[J]. Intensive care Medicine, 2020, 46(4): 714 – 716
  - 4 Jandu AS, Vidgeon S, Ahmed N. Anaemia and transfusion triggers in critically ill patients – What we have learnt thus far[J]. Journal of the Intensive Care Society, 2019, 20(4): 284 – 289
  - 5 Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis [J]. British Journal of Anaesthesia, 2011, 107(1): 57 – 64
  - 6 Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, *et al.* Understanding lactatemia in human sepsis. potential impact for early management[J]. American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine, 2019, 200(5): 582 – 589
  - 7 Kandel G, Aberman A. Mixed venous oxygen saturation. Its role in the assessment of the critically ill patient [J]. Archives of Internal Medicine, 1983, 143(7): 1400 – 1402
  - 8 Tuschmidt J, Fried J, Astiz M, *et al.* Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock [J]. Chest, 1992, 102(1): 216 – 220
  - 9 Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high – risk surgical patients[J]. Chest, 1992, 102(1): 208 – 215
  - 10 Yu M, Levy MM, Smith P, *et al.* Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study [J]. Critical Care Medicine, 1993, 21(6): 830 – 838
  - 11 Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, *et al.* Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients[J]. The New England Journal of Medicine, 1994, 330(24): 1717 – 1722
  - 12 Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, *et al.* Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome[J]. Critical care medicine, 1997, 25(6): 926 – 936
  - 13 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al.* Early goal – directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. The New England Journal of Medicine, 2001, 345(19): 1368 – 1377
  - 14 Park DW, Chun BC, Kwon SS, *et al.* Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity – matched analysis[J]. Critical Care Medicine, 2012, 40(12): 3140 – 3145
  - 15 Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, *et al.* Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia [J]. Jama, 1998, 279(3): 217 – 221
  - 16 Vincent JL, De Backer D. Oxygen transport – the oxygen delivery controversy[J]. Intensive Care Medicine, 2004, 30(11): 1990 – 1996
  - 17 Gutierrez G, Pohl RJ. Oxygen consumption is linearly related to O<sub>2</sub> supply in critically ill patients[J]. Journal of Critical Care, 1986, 1(1): 45 – 53
  - 18 Cavalcante Dos Santos E, Orbegozo D, Mongkolpun W, *et al.* Systematic review and meta – analysis of effects of transfusion on hemodynamic and oxygenation variables[J]. Critical Care Medicine, 2020, 48(2): 241 – 248
  - 19 Mira JP, Fabre JE, Baigorri F, *et al.* Lack of oxygen supply dependency in patients with severe sepsis. A study of oxygen delivery increased by military antishock trouser and dobutamine [J]. Chest, 1994, 106(5): 1524 – 1531
  - 20 Tsai AG, Hofmann A, Cabrales P, *et al.* Perfusion vs. oxygen delivery in transfusion with "fresh" and "old" red blood cells: the experimental evidence [J]. Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis, 2010, 43(1): 69 – 78
  - 21 Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Hemorrhagic shock resuscitation with carbon monoxide saturated blood[J]. Resuscitation, 2007, 72(2): 306 – 318
  - 22 Zimmerman R, Tsai AG, Salazar Vázquez BY, *et al.* Posttransfusion increase of hematocrit per se does not improve circulatory oxygen delivery due to increased blood viscosity [J]. Anesthesia and Analgesia, 2017, 124(5): 1547 – 1554
  - 23 Toy P, Popovsky MA, Abraham E, *et al.* Transfusion – related acute lung injury: definition and review [J]. Critical Care Medicine, 2005, 33(4): 721 – 726
  - 24 Toy P, Gajic O, Bacchetti P, *et al.* Transfusion – related acute lung injury: incidence and risk factors [J]. Blood, 2012, 119(7): 1757 – 1767
  - 25 Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, *et al.* Risk factors and outcome of transfusion – related acute lung injury in the critically ill; a nested case – control study [J]. Critical Care Medicine, 2010, 38(3): 771 – 778
  - 26 Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, *et al.* Contemporary risk factors and outcomes of transfusion – associated circulatory overload [J]. Critical Care Medicine, 2018, 46(4): 577 – 585
  - 27 Bosboom JJ, Klanderman RB, Zijp M, *et al.* Incidence, risk factors, and outcome of transfusion – associated circulatory overload in a mixed intensive care unit population; a nested case – control study [J]. Transfusion, 2018, 58(2): 498 – 506
  - 28 Fernandes CJ, Jr., de Assuncao MS. Myocardial dysfunction in sepsis: a large, unsolved puzzle [J]. Critical Care Research and Practice, 2012, 2012: 896430
  - 29 Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, *et al.* Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients [J]. Critical Care Medicine. 2006, 34(9): 2302 – 2308
  - 30 Jensen LS, Puhó E, Pedersen L, *et al.* Long – term survival after colorectal surgery associated with buffy – coat – poor and leucocyte – depleted blood transfusion: a follow – up study [J]. Lancet (London, England), 2005, 365(9460): 681 – 682
  - 31 Blumberg N. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: proven beyond a reasonable doubt [J]. Transfusion, 2005, 45(2 Suppl): 33S – 39S
  - 32 Khan AI, Patidar GK, Lakshmy R, *et al.* Effect of leukoreduction on transfusion – related immunomodulation in patients undergoing cardiac surgery [J]. Transfusion Medicine (Oxford, England), 2020, 30(6): 497 – 504

- 8 Sahebkar A, Katsiki N, Ward N, *et al.* Flaxseed supplementation reduces plasma lipoprotein(a) levels: a Meta-analysis [J]. *Alter Health Med*, 2021, 27(3): 50-53
- 9 Rahmani E, Samimi M, Ebrahimi FA, *et al.* The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on gene expression of lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein, lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 439: 247-255
- 10 Dupasquier CM, Weber AM, Ander BP, *et al.* Effects of dietary flaxseed on vascular contractile function and atherosclerosis during prolonged hypercholesterolemia in rabbits [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(6): H2987-2996
- 11 Passman R, Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes [J]. *Med Clin North Am*, 2001, 85(2): 321-341
- 12 Jaca A, Durão S, Harbron J. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease [J]. *S Afr Med J*, 2020, 110(12): 1158-1159
- 13 Zhang G, Kodani S, Hammock BD. Stabilized epoxygenated fatty acids regulate inflammation, pain, angiogenesis and cancer [J]. *Prog Lipid Res*, 2014, 53: 108-123
- 14 Au NT, Reyes M, Boyer BB, *et al.* Dietary and genetic influences on hemostasis in a Yup'ik Alaska native population [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0173616
- 15 Den Ruijter HM, Berecki G, Verkerk AO, *et al.* Acute administration of fish oil inhibits triggered activity in isolated myocytes from rabbits and patients with heart failure [J]. *Circulation*, 2008, 117(4): 536-544
- 16 Kim HY, Spector AA. N-Docosahexaenylethanolamine: a neurotrophic and neuroprotective metabolite of docosahexaenoic acid [J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 64: 34-44
- 17 Balakrishnan J, Kannan S, Govindasamy A. Structured form of DHA prevents neurodegenerative disorders: a better insight into the pathophysiology and the mechanism of DHA transport to the brain [J]. *Nutr Res*, 2021, 85: 119-134
- 18 Gao X, Chen H, Fung TT, *et al.* Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(5): 1486-1494
- 19 Heinzel S, Aho VTE, Suenkel U, *et al.* Gut microbiome signatures of risk and prodromal markers of parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(2): 320-331
- 20 Boeyens JC, Deepak V, Chua WH, *et al.* Effects of  $\omega$ 3- and  $\omega$ 6-polyunsaturated fatty acids on RANKL-induced osteoclast differentiation of RAW264.7 cells: a comparative in vitro study [J]. *Nutrients*, 2014, 6(7): 2584-2601
- 21 Chaugule S, Kashipathi Sureshbabu S, Dakave S, *et al.* Hexane fraction of turbo brunneus inhibits intermediates of RANK-RANKL signaling pathway and prevent ovariectomy induced bone loss [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 608
- 22 Abshirini M, Ilesanmi-Oyelere BL, Kruger MC. Potential modulatory mechanisms of action by long-chain polyunsaturated fatty acids on bone cell and chondrocyte metabolism [J]. *Prog Lipid Res*, 2021, 83: 101113
- 23 Ramakrishnan U, Stein AD, Parra-Cabrera S, *et al.* Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico [J]. *Food Nutr Bull*, 2010, 31(2 Suppl): S108-116
- 24 Kruger MC, Coetzee M, Haag M, *et al.* Long-chain polyunsaturated fatty acids: selected mechanisms of action on bone [J]. *Prog Lipid Res*, 2010, 49(4): 438-449
- 25 Kim S, Jing K, Shin S, *et al.*  $\omega$ 3-polyunsaturated fatty acids induce cell death through apoptosis and autophagy in glioblastoma cells: In vitro and in vivo [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(1): 239-246
- 26 Kim N, Jeong S, Jing K, *et al.* Docosahexaenoic acid induces cell death in human non-small cell lung cancer cells by repressing mTOR via AMPK activation and PI<sub>3</sub>K/Akt inhibition [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 239764
- 27 沈丹丹, 徐慧鲜, 邓国孙. n-3 多不饱和脂肪酸在食管癌细胞增殖和凋亡中的作用机制探讨 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(1): 22-26
- 28 刘玉猛, 张新胜, 刘钊, 等. 含  $\omega$ -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
- 29 袁宏莉, 马彩娜, 余艳平. 添加  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸对结肠癌术后化疗患者营养指标、免疫功能的影响 [J]. *癌症进展*, 2020, 18(18): 1910-1912, 1919
- 30 Runau F, Arshad A, Isherwood JD, *et al.* Proteomic characterization of circulating molecular perturbations associated with pancreatic adenocarcinoma following intravenous  $\omega$ -3 fatty acid and gemcitabine administration: a pilot study [J]. *Parenter Enteral Nutr*, 2021, 45(4): 738-750

(收稿日期: 2021-07-15)

(修回日期: 2021-07-31)

(上接第 12 页)

- 33 Fiorellino J, Elahie AL, Warkentin TE. Acute haemolysis, DIC and renal failure after transfusion of uncross-matched blood during trauma resuscitation: illustrative case and literature review [J]. *Transfusion Medicine (Oxford, England)*. 2018, 28(4): 319-325
- 34 Politis C, Wiersum JC, Richardson C, *et al.* The international haemovigilance network database for the surveillance of adverse reactions and events in donors and recipients of blood components: technical issues and results [J]. *Vox Sanguinis*, 2016, 111(4): 409-417
- 35 Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, *et al.* Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials [J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2014, 2(8): 611-620
- 36 Zhang Z, Zhang G, Goyal H, *et al.* Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis [J]. *Critical Care (London, England)*, 2018, 22(1): 347

(收稿日期: 2021-04-01)

(修回日期: 2021-04-06)