精氨酸强化的肠内营养对创伤患者预后及免疫功能影响的Meta分析[Δ]

陈　肖[*],阮　一,何　瑶,张　颖[#](重庆市第四人民医院药剂科,重庆　400014)

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2019)10-1418-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2019.10.25

摘　要　目的:系统性评价精氨酸强化的肠内营养对创伤患者预后及免疫功能的影响。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、中国知识基础设施工程、万方数据库、中国生物医学文献数据库、中国临床试验注册中心,收集精氨酸强化的肠内营养(试验组)对比标准肠内营养或不含精氨酸的其他肠内营养(对照组)用于创伤患者的随机对照试验(RCT),筛选文献、提取资料并按Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具评价文献质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入13项RCT,共计777例患者。Meta分析结果显示,试验组患者病死率[RR=1.67,95%CI(1.07,2.61),P=0.03]、免疫球蛋白G[MD=2.81,95%CI(0.43,5.18),P=0.02]、免疫球蛋白M[MD=0.30,95%CI(0.07,0.54),P=0.01]、$CD4^+$[MD=5.05,95%CI(2.55,7.56),P<0.000 1]、$CD4^+/CD8^+$[MD=0.27,95%CI(0.11,0.44),P=0.001]均显著高于对照组,血清白蛋白[MD=-0.47,95%CI(-0.75,-0.19),P=0.000 9]显著低于对照组;两组患者感染性并发症发生率[RR=0.77,95%CI(0.51,1.17),P=0.22]、总住院时间[MD=-2.35,95%CI(-10.72,6.02),P=0.58]、免疫球蛋白A[MD=0.38,95%CI(-0.06,0.82),P=0.09]、$CD8^+$[MD=-2.49,95%CI(-6.01,1.03),P=0.17]、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。结论:精氨酸强化的肠内营养可提高创伤患者的免疫功能,但会增加患者的死亡率,临床应用时需慎重。

关键词　精氨酸;强化;肠内营养;创伤;预后;免疫功能;Meta分析

Effects of Arginine-supplemented Enteral Nutrition on the Prognosis and Immune Function of Trauma Patients: a Meta-analysis

CHEN Xiao, RUAN Yi, HE Yao, ZHANG Ying (Dept. of Pharmacy, Chongqing Municipal Fourth People's Hospital, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To systematically review the effects of arginine-supplemented enteral nutrition on the prognosis and immune function of trauma patients. METHODS: Retrieved from PubMed, the Cochrane library, Embase, CNKI, Wanfang database, CBM and Chinese Clinical Trial Registry, randomized controlled trials (RCT) about arginine-supplemented enteral nutrition (trial group) versus standard enteral nutrition or other enteral nutrition without arginine (control group) for trauma patients were collected. After literature screening, data extraction and quality evaluation with bias risk evaluation tool of Cochrane System Evaluator Manual 5.1.0, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: Totally 13 RCTs were included, involving 777 patients. Results of Meta-analysis showed that fatality rate [RR=1.67, 95%CI(1.07, 2.61), P=0.03], IgG

Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(8):873-884.

[15] REICH K, GOODERHAM M, GREEN L, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase Ⅲb, randomized, placebo-controlled trial(LIBERATE)[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 31(3):507-517.

[16] PAPP KA, KAUFMANN R, THAÇI D, et al. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase Ⅱ, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(3):e376-e383.

[17] 郑敏,满孝勇.银屑病发病的遗传与免疫机制[C]//中华医学会第十二次全国皮肤性病学术会议论文集.北京:中华医学会全国皮肤性病学术会议,2006:12.

[18] 马晓蕾,周城,蔡林,等.生物制剂治疗银屑病的研究进展[J].临床皮肤科杂志,2012,41(9):577-579.

[19] 徐晓涵.英国警示使用阿普斯特存在自杀倾向风险[J].中国食品药品监管,2017(3):78.

(收稿日期:2018-11-24　修回日期:2019-02-28)
(编辑:陈　宏)

Δ 基金项目:重庆市卫生计生委医学科研计划项目(No.2016MS-XM078)

* 主管药师。研究方向:临床药学、医院药学。电话:023-63692203。E-mail:136143931@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床营养学。电话:023-63692203。E-mail:23770070@qq.com

[MD=2.81, 95%CI(0.43, 5.18), P=0.02], IgM [MD=0.30, 95%CI(0.07, 0.54), P=0.01], $CD4^+$ [MD=5.05, 95%CI(2.55, 7.56), P<0.000 1] and $CD4^+/CD8^+$ [MD=0.27, 95%CI(0.11, 0.44), P=0.001] in trial group were significantly higher than control group; the level of serum albumin [MD=−0.47, 95%CI(−0.75, −0.19), P=0.000 9] in trial group was significantly lower than control group. There was no statistical significance in the incidence of infectious complications [RR=0.77, 95%CI(0.51, 1.17), P=0.22], total hospitalization time [MD=−2.35, 95%CI(−10.72, 6.02), P=0.58], IgA [MD=0.38, 95%CI(−0.06, 0.82), P=0.09], $CD8^+$ [MD=−2.49, 95%CI(−6.01, 1.03), P=0.17] or the incidence of ADR between 2 groups. CONCLUSIONS: Arginine-supplemented enteral nutrition can improve the immune function of trauma patients, but increase mortality. It is necessary to be cautious in clinical use.

KEYWORDS Arginine; Supplemented; Enteral nutrition; Trauma; Prognosis; Immune function; Meta-analysis

营养支持是创伤治疗中的一个重要措施，合理的营养支持可减轻蛋白质消耗和营养不良，维持机体重要脏器的结构和功能，从而降低危重患者的病死率[1]。随着临床营养学的发展以及人们对机体代谢过程认识的不断深入，有研究发现，一些特殊营养物质可改变创伤、感染后机体的代谢反应，改善免疫功能及氮平衡，促进创口愈合，增强肠道屏障功能，降低感染发生率[2]。精氨酸作为一种条件必需氨基酸，广泛用于创伤患者的术后营养支持治疗，但相关研究存在争议[3-4]。为此，本研究采用Meta分析的方法系统评价了精氨酸强化的肠内营养对创伤患者预后及免疫功能的影响，旨在为临床合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验（RCT）。语种不限。

1.1.2 研究对象 明确诊断为创伤患者，严重程度不限；无慢性肝病、慢性肾功能衰竭、恶性肿瘤病史；近3个月内无免疫抑制剂用药史；创伤类型包括颅脑外伤、刀刺伤、车祸伤等；腹部创伤患者可耐受肠内营养。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予精氨酸强化的肠内营养；对照组患者给予标准肠内营养或不含精氨酸的其他肠内营养。

1.1.4 结局指标 ①感染性并发症发生率；②总住院时间；③病死率；④血清白蛋白水平；⑤体液免疫指标（免疫球蛋白A、免疫球蛋白G、免疫球蛋白M）水平；⑥细胞免疫指标（$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$）水平；⑦不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献；②动物实验；③未提供相关结局指标的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、中国知识基础设施工程、万方数据库、中国生物医学文献数据库。中文检索词为“精氨酸”“免疫营养”“肠内营养”“创伤”“外伤”；英文检索词为“Arginine”“Immunonutrition”“Enteral nutrition”“Trauma”“Injury”；同时检索中国临床试验注册中心（www.chictr.org.cn）。检索时限均为各数据库建库起至2018年6月。采用主题词与自由词相结合的方式进行检索。

1.3 文献筛选和资料提取

由两位研究者独立按照纳入与排除标准筛选文献，并交叉核对，如遇分歧则通过讨论协商解决或请第三位研究者协助裁定。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、严重程度评分、创伤类型、疗程、目标营养、干预措施、结局指标等。

1.4 质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价，具体包括随机序列的产生；对研究者和受试者实施盲法；研究结局的盲法评价；分配隐藏；结局数据的完整性；选择性报告研究结果；有无其他偏倚来源[5]。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。连续性变量采用均数差（MD）或加权均数差（WMD）及其95%置信区间（CI）表示，二分类变量采用相对危险度（RR）及其95%CI表示。各研究间的统计学异质性采用χ^2检验及I^2检验。若各研究间无统计学异质性（P>0.05，I^2<50%），采用固定效应模型进行分析；反之，则采用随机效应模型进行分析。采用倒漏斗图评价发表偏倚。检验水准α=0.05，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献672篇，剔除重复发表的文献后得到文献387篇，通过阅读文题和摘要，并进一步阅读全文后，最终纳入13篇[6-18]文献，共计777例患者，其中试验组399例，对照组378例。文献筛选流程见图1；纳入研究基本信息见表1（表中，1 kcal=4.18 kJ）。

2.2 纳入研究质量评价结果

13项研究[6-18]均为RCT；3项研究[7,12,16]描写了具体的随机方法；13项研究[6-18]均不清楚是否分配隐藏及是否存在其他偏倚来源；3项研究[7,10,13]采用了盲法；10项研究[6-10,12-14,16-17]报道了结局数据完整性，详见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 感染性并发症发生率 10项研究[6-15]报道了感染性并发症发生率，各研究间有统计学异质性（P=0.003，I^2=64%），采用随机效应模型进行分析，详见图4。Meta分析结果显示，两组患者感染性并发症发生率比较，

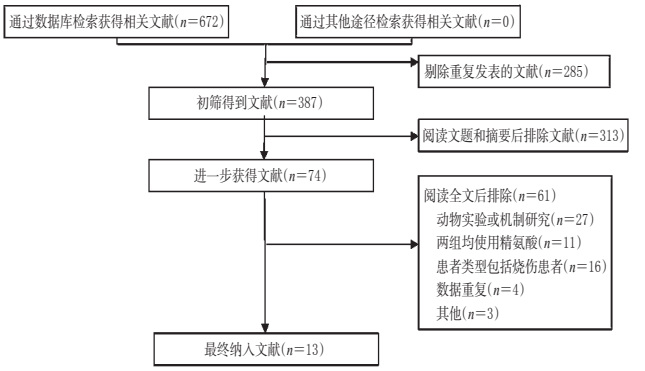

图1　文献筛选流程

Fig 1　Literature screening procedure

差异无统计学意义[RR=0.77，95%CI(0.51，1.17)，P=0.22]。

2.3.2　总住院时间　5项研究[6-9,16]报道了总住院时间，各研究间有统计学异质性(P<0.000 01，I^2=93%)，采用随机效应模型进行分析，详见图5。Meta分析结果显示，两组患者总住院时间比较，差异无统计学意义[MD=−2.35，95%CI(−10.72，6.02)，P=0.58]。

2.3.3　病死率　7项研究[6-11,16]报道了病死率，各研究间无统计学异质性(P=0.58，I^2=0)，采用固定效应模型进行分析，详见图6。Meta分析结果显示，试验组患者病死率显著高于对照组，差异有统计学意义[RR=1.67，95%CI(1.07，2.61)，P=0.03]。

表1　纳入研究基本信息

Tab 1　Basic information of included studies

第一作者及发表年份	例数 试验组/对照组	严重程度评分	创伤类型	疗程	目标营养(热量，蛋白)	干预措施 试验组	干预措施 对照组	结局指标
Mendez C 1997[6]	22/21	创伤严重程度评分>13分	未报道	≥5 d	未提及	精氨酸强化的肠内营养(精氨酸6.6 g/L)	标准肠内营养	①②③④
Kudsk KA 1996[7]	16/17	创伤严重程度评分>21分	未报道	至经口进食	未提及	精氨酸强化的肠内营养(未提及)	标准肠内营养	①②③④
Tsuei BJ 2005[8]	13/11	创伤严重程度评分>20分	未报道	14 d	未提及	精氨酸强化的肠内营养(精氨酸30 g/d)	含牛奶蛋白的肠内营养	①②③
Weimann A 1998[9]	16/13	创伤严重程度评分>20分	未报道	7 d	未提及	精氨酸强化的肠内营养(精氨酸12.5 g/L，肠内营养速率25~150 mL/h，给药时间18 h/d)	标准肠内营养(肠内营养速率25~150 mL/h，给药时间18 h/d)	①②③
Bower RH 1995[10]	147/132	急性生理与慢性健康评分>10分	未报道	7 d	未提及	精氨酸强化的肠内营养(精氨酸12.5 g/L，肠内营养速率25~60 mL/h，每日给药时间不详)	标准肠内营养(肠内营养速率25~60 mL/h，每日给药时间不详)	①③
Engel JM 1997[11]	18/18	急性生理与慢性健康评分>10分	未报道	≥7 d	未提及	精氨酸强化的肠内营养(精氨酸12.6 g/L，肠内营养速率25~75 mL/h，每日给药时间不详)	标准肠内营养(肠内营养速率25~75 mL/h，每日给药时间不详)	①③
Brown RO 1994[12]	19/18	未提及	未报道	5~10 d	35 kcal/(kg·d)，1.5 g/(kg·d)	精氨酸强化的肠内营养(肠内营养速率25~50 mL/h，精氨酸含量及每日给药时间不详)	标准肠内营养(肠内营养速率25~50 mL/h，每日给药时间不详)	①④
Cerra FB 1991[13]	11/9	未提及	未报道	7~10 d	未提及	精氨酸强化的肠内营养(精氨酸12.5 g/L，肠内营养速率及每日给药时间不详)	标准肠内营养	①④
郭丽娜 2015[14]	15/14	简明损伤评分3~10分	未报道	14 d	25 kcal/(kg·d)，1.5 g/(kg·d)	精氨酸强化的肠内营养[精氨酸0.5 g/(kg·d)]	标准肠内营养	①④⑤⑦
雷敏 2012[15]	17/20	简明损伤评分16~25分	未报道	14 d	25 kcal/(kg·d)，1.5 g/(kg·d)	精氨酸强化的肠内营养(精氨酸30 g/d)	标准肠内营养	①
Schulman AS 2005[16]	62/64	未提及	未报道	至经口进食	25~30 kcal/(kg·d)，2.0 g/(kg·d)	精氨酸强化的肠内营养(精氨酸8 g/L)	标准肠内营养	②③
张茂祥 2005[17]	26/21	格拉斯哥昏迷评分6~8分	颅脑损伤	10 d	30 kcal/(kg·d)，未提及	精氨酸强化的肠内营养(肠内营养速率125~150 mL/h，精氨酸含量及每日给药时间不详)	蛋白粉(肠内营养速率125~150 mL/h，每日给药时间不详)	④⑤⑥
雷敏 2012[18]	17/20	简明损伤评分16~25分	未报道	7 d	25 kcal/(kg·d)，1.5 g/(kg·d)	精氨酸强化的肠内营养(精氨酸30 g/d)	标准肠内营养	⑤⑥

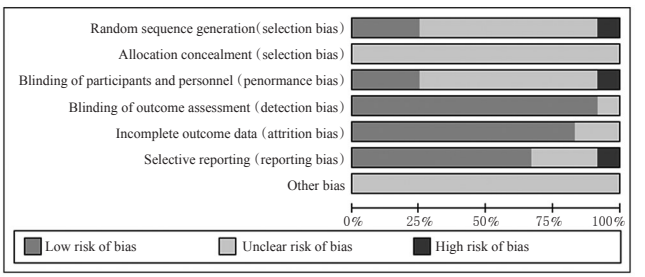

图2　偏倚风险条形图

Fig 2　Bar chart of risk bias

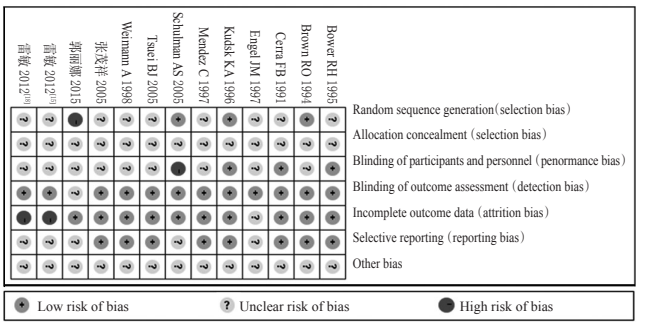

图3　偏倚风险图

Fig 3　Bias of risk

2.3.4　血清白蛋白水平　6项研究[6-7,12-14,17]报道了血清白蛋白水平，各研究间无统计学异质性(P=0.09，I^2=48%)，采用固定效应模型进行分析，详见图7。Meta分析结果显示，试验组血清白蛋白水平显著低于对照组，差异有统计学意义[SMD=−0.47，95%CI(−0.75，−0.19)，P=0.000 9]。

2.3.5　体液免疫指标　①免疫球蛋白A：3项研究[14,17-18]报道了免疫球蛋白A水平，各研究间有统计学异质性(P=0.004，I^2=82%)，采用随机效应模型进行分析，详见图8。Meta分析结果显示，两组患者免疫球蛋白A水平比较，差异无统计学意义[MD=0.38，95%CI(−0.06，0.82)，P=0.09]。

②免疫球蛋白G：3项研究[14,17-18]报道了免疫球蛋白G水平，各研究间有统计学异质性(P=0.02，I^2=76%)，采用随机效应模型进行分析，详见图9。Meta分析结果

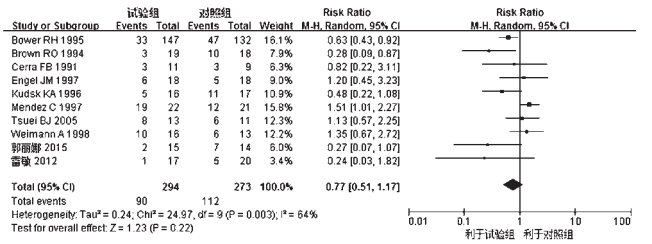

图4　两组患者感染性并发症发生率的Meta分析森林图

Fig 4　Forest plot of Meta-analysis of the incidence of infectious complications in 2 groups

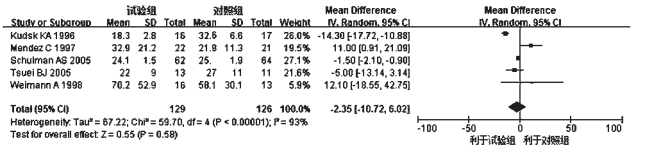

图5　两组患者总住院时间的Meta分析森林图

Fig 5　Forest plot of Meta-analysis of total hospitalization time in 2 groups

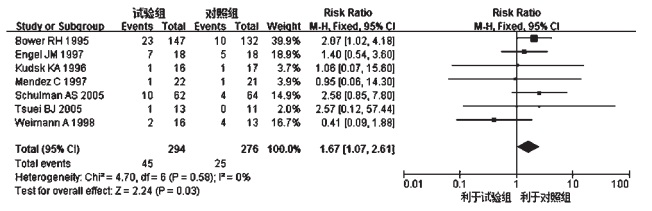

图6　两组患者病死率的Meta分析森林图

Fig 6　Forest plot of Meta-analysis of fatality rate in 2 groups

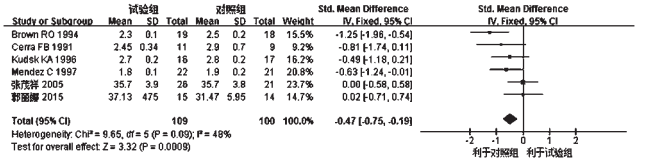

图7　两组患者血清白蛋白水平的Meta分析森林图

Fig 7　Forest plot of Meta-analysis of serum level of albumin in 2 groups

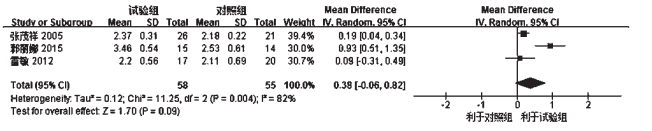

图8　两组患者免疫球蛋白A水平的Meta分析森林图

Fig 8　Forest plot of Meta-analysis of IgA level in 2 groups

显示，试验组患者免疫球蛋白G水平显著高于对照组，差异有统计学意义[MD=2.81，95%CI(0.43，5.18)，P=0.02]。

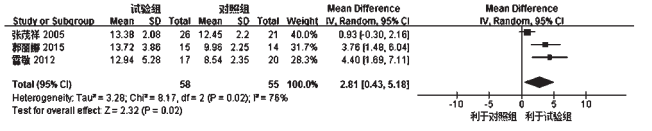

图9　两组患者免疫球蛋白G水平的Meta分析森林图

Fig 9　Forest plot of Meta-analysis of IgG level in 2 groups

③免疫球蛋白M：3项研究[14,17-18]报道了免疫球蛋白M水平，各研究间有统计学异质性(P=0.04，I^2=68%)，采用随机效应模型进行分析，详见图10。Meta分析结果显示，试验组患者免疫球蛋白M水平显著高于对照组，差异有统计学意义[MD=0.30，95%CI(0.07，0.54)，P=0.01]。

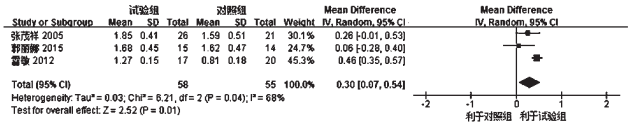

图10　两组患者免疫球蛋白M水平的Meta分析森林图

Fig 10　Forest plot of Meta-analysis of IgM level in 2 groups

2.3.6　细胞免疫指标　① $CD4^+$：2项研究[17-18]报道了$CD4^+$水平，各研究间无统计学异质性(P=0.71，I^2=0)，采用固定效应模型进行分析，详见图11。Meta分析结果显示，试验组患者$CD4^+$水平显著高于对照组，差异有统计学意义[MD=5.05，95%CI(2.55，7.56)，P<0.000 1]。

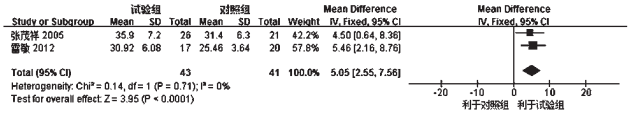

图11　两组患者$CD4^+$水平的Meta分析森林图

Fig 11　Forest plot of Meta-analysis of $CD4^+$ level in 2 groups

②$CD8^+$：2项研究[17-18]报道了$CD8^+$，各研究间有统计学异质性(P=0.12，I^2=58%)，采用随机效应模型进行分析，详见图12。Meta分析结果显示，两组患者$CD8^+$水平比较差异无统计学意义[MD=−2.49，95%CI(−6.01，1.03)，P=0.17]。

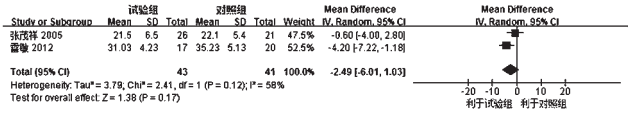

图12　两组患者$CD8^+$水平的Meta分析森林图

Fig 12　Forest plot of Meta-analysis of CD^{8+} level in 2 groups

③$CD4^+/CD8^+$：2个研究[17-18]报道了$CD4^+/CD8^+$，各研究间无统计学异质性(P=0.89，I^2=0)，采用固定效应模型进行分析，详见图13。Meta分析结果显示，试验组患者$CD4^+/CD8^+$显著高于对照组，差异有统计学意义[MD=0.27，95%CI(0.11，0.44)，P=0.001]。

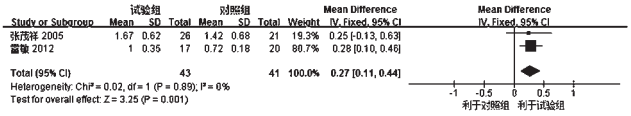

图13　两组患者$CD4^+/CD8^+$的Meta分析森林图

Fig 13　Forest plot of Meta-analysis of CD^{4+}/CD^{8+} in 2 groups

2.3.7　不良反应发生率　1项研究[14]报道了不良反应发生率，两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.4　发表偏移分析

分别以感染性并发症发生率、病死率为指标绘制倒漏斗图，详见图14、图15。由图14、图15可知，各散点均分布在倒漏斗图内，两侧基本对称，提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

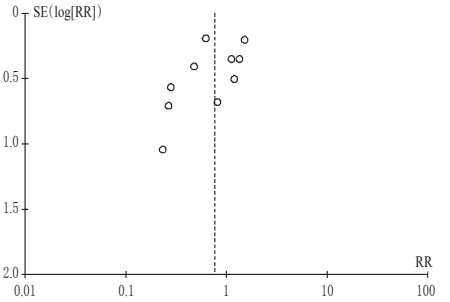

图14　感染性并发症发生率的倒漏斗图

Fig 14　Inverted funnel plot of the incidence of infectious complications

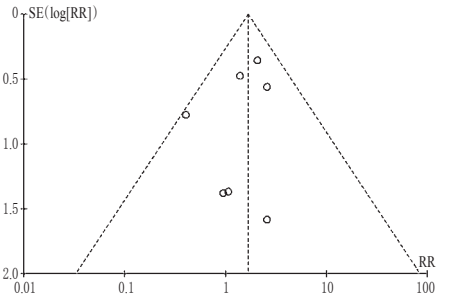

图15　病死率的倒漏斗图

Fig 15　Inverted funnel plot of fatality rate

3　讨论

创伤是我国45岁以下人群致死的第一诱因，每年因创伤就医的患者超过6 000万，病死率约1.33%[19]。创伤患者的机体常处于严重应激反应及持续高分解状态，免疫系统平衡被打破，可影响创口愈合，诱发感染，尤其是严重创伤患者，此类患者中约有50%会出现炎症或感染性并发症，甚至诱发败血症、多器官功能衰竭，其病死率可高达80%[20-21]。并发症的发生可能与创伤患者下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感-肾上腺系统被激活，辅助性T淋巴细胞2型细胞（Th2）过度表达有关[22]。有学者探讨了精氨酸、谷氨酰胺、ω-3脂肪酸等对危重患者免疫调节影响的相关研究，以试图寻求一种减少并发症、降低病死率的特殊营养药物[23-24]。

精氨酸是一种具有特殊功效的条件必需氨基酸，除了作为主要的氮载体和蛋白质组分之外，还是许多生物大分子合成的前体。有研究发现，精氨酸是创伤患者免疫功能维护、宿主防御、伤口愈合等一系列病理生理作用所必需的营养物质[25-26]。目前，有大量研究比较了富含精氨酸强化的肠内营养配方和标准配方的肠内营养制剂对危重患者的影响，但结论存在争议。一项纳入100例烧伤患者的前瞻性、RCT研究结果显示，接受精氨酸强化的肠内营养配方烧伤患者的感染性并发症发生率更低、住院时间更短[27]。Heyland DK[3]等发表了一项纳入14项RCT共1 624例机械性通气的危重症患者的系统性评价，结果显示，与标准配方的肠内营养制剂比较，使用精氨酸强化的肠内营养对危重症患者病死率无显著影响；该项研究同时也分析了感染性并发症发生率，有10项RCT共1 154例患者，结果显示，精氨酸强化的肠内营养未降低感染并发症发生率。但也有研究认为，精氨酸强化的肠内营养配方可促进大量一氧化氮的合成，由此可能导致低血压、心脏功能不全，增加全身炎症反应综合征的发生，对危重患者不仅无益，反而会增加病死率[4]。

本次Meta分析结果显示，试验组患者免疫球蛋白G、免疫球蛋白M、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$均显著高于对照组，血清白蛋白显著低于对照组；两组患者感染性并发症发生率、总住院时间、免疫球蛋白A、$CD8^+$、不良反应发生率比较，差异均无统计学意义；但试验组患者病死率显著高于对照组。该结果与谢颖等[28]研究结果基本一致。在安全性方面，由于纳入研究不足，仅1项研究报道了不良反应发生情况，主要为胃肠道不耐受，两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

综上所述，精氨酸强化的肠内营养可提高创伤患者的免疫功能，但会增加患者的病死率，临床应用时需慎重。但本研究存在一定的局限性：（1）纳入RCT均为单中心研究，且样本量较少，方法学质量偏低，可能存在实施偏倚；（2）纳入研究间异质性较大，通过文献获得如创伤严重程度评分、创伤部位等原始资料有限，未能通过亚组分析明确异质性来源；（3）给药剂量及疗程均不尽相同，可能存在结果偏倚，故此结论尚需大样本、高质量、多中心研究加以验证。

参考文献

[1]　吴国豪.实用临床营养学[M].上海：复旦大学出版社，2006：409-417.

[2]　蒋朱明，于康，蔡威.临床肠外与肠内营养[M].2版.北京：科学技术文献出版社，2010：203-209.

[3]　HEYLAND DK，DHALIWAL R，DROVER JW，et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*，2003，27(5)：355-373.

[4]　MARIK PE，FLEMMER M. Immunonutrition in the surgical patient[J]. *Minerva Anestesiol*，2012，78(3)：336-342.

[5]　HIGGINS JPT，GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version* 5.1.0[EB/OL].(2011-03-12)[2018-08-25]. http//www.cochranehandbook.org.

[6]　MENDEZ C，JURKOVICH GJ，GARCIA I，et al. Effects

of an immune-enhancing diet in critically injured patients [J]. *J Trauma*,1997,42(5):933-940.

[7] KUDSK KA,MINARD G,CROCE MA,et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma[J]. *Ann Surg*,1996,224(4):531-543.

[8] TSUEI BJ,BERNARD AC,BARKSDALE AR,et al. Supplemental enteral arginine is metabolized to ornithine in injured patients[J]. *J Surg Res*,2005,123(1):17-24.

[9] WEIMANN A,BASTIAN L,BISCHOFF WE,et al. Influence of arginine,omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma[J]. *Nutrition*,1998,14(2):165-172.

[10] BOWER RH,CERRA FB,BERSHADSKY B,et al. Early enteral administration of a formula(impact)supplemented with arginine,nucleotides,and fish oil in intensive care unit patients:results of a multicenter,prospective,randomized,clinical trial[J]. *Crit Care Med*,1995,23(3):436-449.

[11] ENGEL JM,MENGES T,NEUHAUSER C,et al. Effects of various feeding regimens in multiple trauma patients on septic complications and immune parameters[J]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*,1997,32(4):234-239.

[12] BROWN RO,HUNT H,MOWATT-LARSSEN CA,et al. Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients[J]. *Pharmacotherapy*,1994,14(3):314-320.

[13] CERRA FB,LEHMANN S,KONSTANTINIDES N,et al. Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine,RNA,and menhaden oil is independent of nitrogen balance[J]. *Nutrition*,1991,7(3):193-199.

[14] 郭丽娜,张文青,安阳,等.不同剂量精氨酸强化的肠内营养对创伤危重患者的支持作用[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2015,9(7):1092-1095.

[15] 雷敏,王大维,冯东娟,等.精氨酸对重度创伤患者术后临床结局的影响[J].现代中西医结合杂志,2012,21(27):2965-2966.

[16] SCHULMAN AS,WILLCUTTS KF,CLARIDGE JA,et al. Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? [J]. *Crit Care Med*,2005,33(11):2501-2506.

[17] 张茂祥,韦枝红,侯梅萍.精氨酸等强化肠内营养对颅脑外伤患者营养及免疫功能的影响[J].中国医师杂志,2005,7(10):1401-1402.

[18] 雷敏,王大维,冯东娟,等.不同剂量精氨酸对重度创伤患者术后免疫指标及结局的影响[J].中华临床营养杂志,2012,20(6):379-381.

[19] 姜保国.我国创伤救治面临的挑战[J].中华外科杂志,2015,53(6):401-404.

[20] BASTIAN L,WEIMANN A. Immunonutrition in patients after multiple trauma[J]. *Bri J Nutr*,2002,87(1):133-134.

[21] NAPOLITANO LM,FAIST E,WICHMANN MW,et al. Immune dysfunction in trauma[J]. *Surg Clin North Am*,1999. DOI:10.1016/S0039-6109(05)70084-0.

[22] MARIK PE,FLEMMER M. The immune response to surgery and trauma:implications for treatment[J]. *J Trauma Acute Care Surg*,2012,73(4):801-808.

[23] Tao KM,Li XQ,Yang LQ,et al. Glutamine supplementation for critically ill adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2014. DOI:10.1002/14651858.

[24] VAN ZANTEN AR,SZTARK F,KAISERS UX,et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU:a randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2014,312(5):514-524.

[25] OCHOA JB,MAKARENKOVA V,BANSAL V. A rational use of immuneenhancing diets:when should we use dietary arginine supplementation? [J]. *Nutr Clin Pract*,2004,19(3):216-225.

[26] WU G,BAZER FW,DAVIS TA,et al. Arginine metabolism and nutrition in growth,health and disease[J]. *Amino Acids*,2009,37(1):153-168.

[27] 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.

[28] 谢颖,曹婧然,胡环宇,等.精氨酸强化的营养治疗对创伤、烧伤及手术患者预后影响的Meta分析[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(5):2091-2098.

(收稿日期:2018-09-30　修回日期:2019-02-26)

(编辑:陈　宏)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅