·综　　述·

ω-3多不饱和脂肪酸对肝癌病人术后影响的研究现状

何正为[1,2]，王超[2]，杨振华[2]，丹增阿旺[2]，李勇[1]，刘赋斌[1]，史佳宇[1]，次仁平措[2]，袁宵寅[1]，吴承宪[1]，兰润虎[1]，郭玲[1]，姜雪薇[1]，张斌豪[1,2]

1. 武汉科技大学附属天佑医院肝胆胰外科，湖北 武汉 430064；2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心，湖北 武汉 430030

［摘要］ 全球肝癌的发病率及死亡率较高，尽管早期发现并行根治性治疗的病人5年生存率可达60%以上，但术后应激、并发症以及肿瘤复发等严重影响术后病人的生活质量和生存周期。ω-3多不饱和脂肪酸（ω-3 polyunsaturated fatty acids，ω-3 PUFAs）由于具有调节脂质代谢、降低氧化应激、维持肠道健康等方面的作用，不仅被广泛作为商业食品补充剂用于预防肝癌的发生发展，还作为肠外营养脂肪乳剂的有效成分应用于术后病人。现有的研究表明，ω-3 PUFAs应用于肝癌术后病人可降低炎症反应、保护肝功能、减少感染等并发症的发生，从而缩短病人的住院时间。对于具有高危复发因素的病人，术后长期服用ω-3 PUFAs或联合其他辅助治疗也可能产生相应的有益效果，例如提高辅助治疗效果以及降低药物的不良反应等。但也有研究证实了与前研究结果相驳论之处。因此，ω-3 PUFAs的作用机制是复杂的，许多调控环节仍有待进一步研究，且其对肝癌病人术后临床相关指标的影响也需要大量的数据去证实。

［关键词］ 肝癌；ω-3多不饱和脂肪酸；肝切除术；预后

［中图分类号］R656　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.04.011

Current researches of ω-3 polyunsaturated fatty acids and postoperative primary liver cancer patients

He Zheng Wei[1,2], *Wang Chao*[2], *Yang Zhenhua*[2], *Awang Danzeng*[2], *Li Yong*[1], *Liu Fubin*[1], *Shi Jiayu*[1], *Pingcuo Ciren*[2], *Yuan Xiaoyin*[1], *Wu Chengxian*[1], *Lan Runhu*[1], *Guo Ling*[1], *Jiang Xuewei*[1], *Zhang Binhao*[1,2]

1. *Division of Hepato-pancreato-biliary Surgery, Tianyou Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Hubei Wuhan* 430064, *China*; 2. *Hepatic Surgery Center, biliary Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan* 430030, *China*

Corresponding author: *Zhang Binhao*, *Email*: *bhzhang*8@163.*com*

［**Abstract**］ The global incidence and mortality of primary liver cancer (PLC) are relatively high. Although 5-year survival rate of patients with early detection and curative treatment surpasses 60%, postoperative stress, complications and tumor recurrence seriously affect the quality-of-life and survival of patients post-operation. Due to their functions of regulating lipid metabolism, lowering oxidative stress and maintaining intestinal health, ω-3 PUFAs were not only extensively applied as a commercial food supplement for preventing the development of liver cancer but also as an active component of parenteral nutrition fat emulsion in postoperative patients. Existing studies have shown that postoperative application of omega-3 PUFAs in PLC patients could blunt inflammatory response, protect liver function, reduce the occurrence of infection and thus shorten the length of hospital stay. In patients at a

基金项目：湖北省陈孝平科技发展基金会（CXPJJH121001-2021004，CXPJJH122005-19）

作者简介：何正为，硕士，住院医师，主要从事肝胆胰外科的研究，Email：hezhengwei2020@163.com

通信作者：张斌豪，Email：bhzhang8@163.com

high risk for recurrence, long-term use of omega-3 PUFAs or in combination with adjuvant therapy offered beneficial effects of mproved adjuvant therapy and prevention of adverse toxic effects. However, another study contradicted the previous findings. Thus the mechanism of action of omega-3 PUFAs is so complex that many regulatory links remain to be further elucidated. Its impact on clinical parameters of postoperative PLC patients should be confirmed with a large amount of data.

[**Key words**] Primary liver cancer; ω-3 polyunsaturated fatty acids; Hepatectomy; Prognosis

肝癌是全球第六大常见的癌症，也是全球第三大癌症相关死亡原因[1]。在过去的几十年里，肝癌的发病率和死亡率逐步上升[2-3]。根据国内外肝癌的治疗和管理指南，在排除禁忌证的情况下，行肝脏手术是治疗该恶性肿瘤的最佳方法[4-5]。然而，越来越多的证据表明，过度的炎症反应可导致严重的术后并发症[6-7]。此外，营养状况的改善有助于肝脏手术病人的术后恢复。但大多数病人在术后早期肠功能尚未恢复时，无法依赖肠内营养。因此，肠外营养已广泛应用于预防病人术后的营养不良。但另一方面，肠外营养也可能导致严重的肝脏并发症和炎症反应[8]。因此，预防肝癌的发生发展以及减轻肝癌病人术后的炎症反应对于分别降低其发病率和死亡率十分重要。

目前，ω-3 多不饱和脂肪酸（ω-3 polyunsaturated fatty acids，ω-3 PUFAs）由于其在调节脂质代谢、降低氧化应激、维持肠道健康等方面的作用，已被广泛作为商业食品补充剂用于预防慢性疾病的发生发展，包括癌症、心血管代谢疾病等[9-10]。ω-3 PUFAs 主要来源于植物和鱼类，包括长链 α-亚麻酸（long-chain α-linolenic acid，ALA）、二十碳五烯酸（eicosapentaenoic acid，EPA）和二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid，DHA）[11]。除了作为食品补充剂，ω-3 PUFAs 也被应用作为肠外营养乳剂的组成部分，为手术病人提供能量和必需脂肪酸[12]。与 ω-6 多不饱和脂肪酸（ω-6 polyunsaturated fatty acids，ω-6 PUFAs）抑制细胞免疫和增强炎症的作用不同，ω-3 PUFAs 被认为是具有抗炎作用的免疫调节剂[13-14]。因此，有报道表明，在肝脏手术病人术前或术后增加肠外营养乳剂中 ω-3 PUFAs 的含量可以改善预后[15-16]。然而，最近的一项研究却表明 ω-3 PUFAs 在围手术期应用并没有减少肝癌病人术后并发症的发生，因此并不建议使用。但此研究并没有否定其长期应用的肝脏降脂特性。

ω-3 PUFAs 对肝脏手术病人术后影响的研究目前仍然较少，并且除了降低炎症反应外，对其他相关临床指标的作用也值得我们去探讨。因此，本综述通过分析现有的研究现状，阐述了 ω-3 PUFAs 对肝脏手术病人术后的安全性和有效性以及可能的短期及长期影响，并提供了其作用的可能相关机制。

一、肝癌病人术后使用 ω-3 PUFAs 的安全性和有效性

在中国，肝癌的发生主要与病毒感染有关，发展过程从病毒性肝炎发展为肝硬化，再到肝癌。肝硬化不仅是肝癌发展的中间环节，还经常与肝癌共存[17]。相比无肝硬化的肝癌病人，合并肝硬化的肝癌病人术后恢复较差[18]。一项前瞻性随机病例对照研究表明添加 ω-3 PUFAs 的肠外营养能够显著改善行肝切除术的肝硬化肝癌病人的术后恢复，明显降低总死亡率和住院时间[19]。此项研究不仅为 ω-3 PUFAs 用于肝癌术后的安全性提供了有力的证据，还证实了其对术后病人的有益影响。此外，在动物实验中也证实了肝硬化大鼠部分肝切除术后，应用 ω-3 PUFAs 可抑制肝纤维化的进展并促进肝再生[20]。

相比营养良好的病人，营养不良的病人术后发病率和死亡率高，预后较差[21]。而营养状况对肝癌病人的术后恢复十分重要，尤其是合并肝硬化的病人，其通常需要的能量为基础代谢率的 1.3 倍[22]。欧洲肠外肠内营养学会（European Society Of Parenteral Enteralnutrition，ESPEN）建议对于肝硬化病人脂质乳剂中 ω-6 PUFAs 含量应该比常规纯大豆油乳剂低[22]。因此，需要一种新型的脂质乳剂，它可以引起最小程度的肝脏炎症，用于肝癌病人术后管理。而富含 ω-3 PUFAs 的脂肪乳剂不仅可以为术后病人提供能量，还能提供必需脂肪酸。迄今为止，EPA 和 DHA 已被证明是其中最具生物活性的成分。它们已被证明是作为脂质介质代谢物的重要前体[23]。例如，DHA 是细胞膜的关键成分之一[24]。它们的中间产物二十二碳五烯酸（DPA）也可能对人类产生积极的影响[25-26]。除了上述作用外，有研究证实了 ω-3 PUFAs 还能有效的降低肝癌病人术后炎症，改善病人术后肝功能，这为 ω-3 PUFAs 应用于肝癌术后病人的有效性提供了进一步的证据[27]。

二、ω-3 PUFAs 对肝脏手术病人的短期影响

随着 ω-3 PUFAs 作为肠外营养乳剂的有效成分应用于手术病人后，越来越多的研究集中于其对病人的术后效果[28]。多项既往的研究证明，ω-3 PUFAs 除了可以提供必需脂肪酸外，还对肝脏术后病人产生了积极的影响，如表 1 所示。众所周知，先天免疫系统通过释放多种促炎细胞因子来应对病原体和其他刺激[29]。例如，白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）可以激活抗原特异性免疫反应，诱导肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的释放，从而引起明显的组织损伤，甚至产生自身免疫性疾病。在既往的病例对照研究中，相比对照组，补充 ω-3 PUFAs 组的肝脏术后病人的谷丙转氨酶（alanine transaminase，ALT），谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST），总胆红素（total bilirubin，TBIL），IL-6，和 TNF-α 水平显著降低[19,27,30]，这表明 ω-3 PUFAs 参与的急性炎症反应减少了肝脏细胞的损伤，从而更有利于肝功能的恢复。其可能的机制如下：（1）EPA 诱导的 LT5 系列促炎作用较弱。（2）核因子-kb 作为一种关键的促炎转录因子，可以诱导多种编码细胞因子（如 TNF-α、IL-6、IL-2）、黏附分子和趋化因子的促炎基因的释

放，但在ω-3 PUFAs组中其表达被抑制。(3) Resolvin D1和Protectin D1是DHA衍生的脂质介质，与炎症的消退和缓解有关。除了改善病人的肝功能，对肝切除术后病人应用ω-3 PUFAs也可以减少术后感染等并发症的发生[19]。此外，ω-3 PUFAs对于肠外营养所造成的不良反应也可能产生积极的影响。而这些益处最终会使肝切除术后病人的住院时间明显缩短[19,31]。

对于肝功能失代偿以及不适合手术切除的肝癌病人，肝移植是肝癌根治性治疗的手段之一。研究表明，移植后大量细胞因子的上调，造成过度的炎症反应，导致全身炎症反应综合征，甚至是多器官功能障碍综合征的发生，是肝移植围手术期预后不良的主要原因[36]。而江涛等[35]的病例对照研究表明ω-3 PUFAs能调整促炎/抗炎因子平衡，纠正肝移植后的过度炎症反应，其潜在机制与上述抗炎作用相似。此外，动物实验表明，输注ω-3 PUFAs可以抑制IL-2及干扰素γ水平，降低辅助性$CD4^+$ T淋巴细胞的比例，减轻大鼠肝移植排斥反应。然而，ω-3 PUFAs对人体肝移植细胞免疫排斥反应的作用并不明确。另一方面，Ibrahim等[34]发现ω-3 PUFAs应用于肝移植病人可有效促进肝再生和功能性恢复。其可能的机制有：(1)通过其抗氧化作用以及通过保护窦内皮细胞的结构促进肝再生；(2)激活蛋白激酶B的β磷酸化，通过激活糖原合成酶激酶- 3β促进细胞增殖，加速细胞周期蛋白D1的核积累。后者能强烈刺激细胞分裂，从而促进肝脏再生。(3)转录激活因子3的信号换能器和激活器是调控肝细胞增殖、转化和凋亡的重要信号通路。然而，与上述结果不同的是，Melo等[37]发现ω-3 PUFAs抑制肝脏再生。因此，ω-3 PUFAs有利于肝脏细胞增殖这一结论以及其相关机制还需要大量的研究去证实。

近期，一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的试验表明，围手术期给药ω-3 PUFAs并没有显示出肝脏手术术后并发症的减少[38]。该研究实验组中ω-3 PUFAs的使用次数和剂量较少。肝脏术后病人每日的营养需求是增加的，肠外营养的应用也不可能只局限于手术当天。因此，在病人术后围手术期持续的肠外营养中，增加乳剂里ω-3 PUFAs的含量是否有利于病人的预后才是重点。因为ω-3 PUFAs不仅对肝切除后的炎症反应起到抑制作用，也能改善肠外营养所造成的肝脏损害。尽管ω-3 PUFAs单独对肝癌病人术后并发症的影响仍存在相关驳论之处，但术后并发症的发生机制是多方面的，且ω-3 PUFAs的抗炎作用已被许多研究所证实。

三、ω-3 PUFAs对肝癌手术病人的长期影响

一项调查研究显示，肝癌病人的5年总生存率仅为8.1%。在所有存活5年以上的病人中，69.8%的病人接受了根治性治疗，包括肝移植、手术切除或消融[39]。然而，肝切除术后肿瘤5年复发转移率为40%～70%[5]。因此，减少术后病人的肿瘤复发是延长肝癌病人总生存率的有效措施。

既往多项研究证实了ω-3 PUFAs可降低肝癌的发生[40-41]。尽管ω-3 PUFAs对肝癌发生的直接作用有待进一步验证，但其对肝癌发生前各个阶段的影响已被许多研究所证实，尤其是调节代谢相关引起的肝癌疾病。例如，肥胖、2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD)等代谢疾病因素正在取代病毒和酒精相关肝病成为肝癌发生的主要致病启动子[42]。而研究表明

表1　关于ω-3 PUFAs有益于肝脏术后病人的病例对照研究

作者	发表年份/国家	病例数(实验组/对照组，例)	手术情况	术后指标
Guo等[32]	2018/中国	15/15	肝切除术	在实验组中，CD3＋、CD4＋及IL-10水平高于对照组，且肿瘤坏死因子a水平低于对照组。
Gong等[27]	2016/中国	59/60	肝切除术	在实验组中，术后第3天，白细胞计数(WBC)、谷丙转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和总胆红素(TBIL)相比对照组显著降低。术后第7天，WBC、ALT、TBIL以及凝血酶原时间也显著降低。实验组感染并发症以及总并发症的发生低于对照组，且术后住院时间也显著减少。
Ibrahim等[33]	2016/埃及	20/20	肝移植	在实验组中，术后1个月后，肝容积、再生指数、再生率以及血清肝细胞生长因子显著高于对照组。
Zhang等[19]	2016/中国	157/155	肝切除术	相比对照组，实验组病人的术后总并发症和感染并发症的发生率、死亡率以及住院时间明显降低。
Zhu等[34]	2013/中国	33/33	肝移植	相比传统的肠外营养，给予ω-3 PUFAs的病人丙氨酸转氨酶水平、术后感染发病率以及病程时间明显降低。在术后第9天，该组的营养指数和前白蛋白显著增加，病理结果显示补充ω-3脂肪酸可减少肝细胞损伤。
Wu等[30]	2012/中国	31/32	肝切除术	在实验组，ALT、AST、TBIL、IL-6、TNF-a水平相比对照组显著降低，且住院时间缩短。
江涛等[35]	2011/中国	18/18	肝移植	与对照组比较，实验组移植后第5、8天IL-13、IL-2、IL-6、TNF-a、前列腺素E2和白三烯B4等不同程度下调，IL-4、IL-10、转化生长因子B和白三烯B5等不同程度上调；移植后第8天IL-6/ IL-10显著下降，IL-10/TNF-a升高($P<0.01$)。两组围手术期死亡率和急性非斥反应发生率差异无显著性意义，但实验组重症监护时间和住院时间显著短于对照($P<0.05$)。说明肝移植后添加ω-3 PUFAs可调整促炎/抗炎因子平衡，纠正过度炎症反应，改善预后。
王云玲等[31]	2011/中国	41/41	肝切除术	术后第7天实验组病人血清总蛋白以及IgA显著高于对照组，实验组谷草转氨酶、IL-1β、IL-2显著低于对照组。

ω-3 PUFAs可以降低肝脏脂肪和肝酶参数，抑制肝脏脂肪变性、炎症和纤维化，起到治疗NAFLD的作用[43-44]。此外，一些研究表明ω-3 PUFAs可以抑制人肝癌细胞HepG2的增殖以及促进其凋亡，从而有效地抑制肝癌的恶性进展[45]，其可能的机制为：(1)改变生物膜的结构和功能，造成细胞膜流动性和通透性增加，使细胞毒药物容易透过细胞膜，增强肿瘤对化疗的敏感性；此外肿瘤线粒体膜中ω-3 / ω-6 PUFAs比例升高，可以导致线粒体PT孔开放，使细胞色素C和凋亡诱导因子得到释放，导致细胞凋亡[46]；(2)肿瘤细胞内抗氧化酶含量低，细胞抗氧化屏障缺陷，ω-3 PUFAs可以增加细胞内脂质过氧化物的产生，从而损伤肿瘤细胞膜，导致代谢障碍，从而造成细胞死亡或凋亡[47]。因此，从理论上分析，ω-3 PUFAs对肝癌术后病人的肿瘤复发以及进展也可能产生相应的抑制作用。例如，Vasudevan等[48]研究表明ω-3 PUFAs是预防复发性癌症的潜在药物。但ω-3 PUFAs单独对肝癌术后病人肿瘤复发的作用及机制需要进一步探索。尽管如此，食物中长期补充ω-3 PUFAs以及联合其他健康的饮食(包括维生素、姜黄素、绿茶提取物等)可以有效减少肿瘤的复发和延长晚期癌症病人的生存周期[49]。而且，对于术后复发病人晚期引起的恶病质，ω-3 PUFAs也能起到有效的治疗作用[50]。

此外，对于肝癌的术后管理，《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》建议部分高危人群选择经导管动脉化疗栓塞、干扰素-α、槐耳颗粒等作为术后辅助治疗，其目的是减少肿瘤复发[5]。然而，经肝动脉化疗栓塞术也可引起各种炎症反应和肝功能不全等并发症[51]，ω-3 PUFAs的抗炎保肝作用对此类病人的影响也值得我们去考虑。而且，研究表明ω-3 PUFAs与化疗等联合使用可以预防肿瘤转移、提高治疗效果以及降低药物的不良毒性作用[52]，其作用机制可能与上述描述的改变生物膜结构和功能有关。一项来自于中国科学院大学的研究表明，DHA为代表的ω-3 PUFAs功能性纳米载体协同阿霉素(DOX)给药可以在一定程度上逆转肝癌多药耐药(MDR)，延长DOX的时效，更好地起到治疗肝癌的作用[53]。其主要机制是下调与MDR相关的蛋白表达水平。因此，ω-3 PUFAs联合肝癌术后病人的辅助治疗也可能产生有益的效果。在ESPEN最新的指南中也建议对于正在接受化疗并有体重减轻或营养不良风险的晚期癌症病人使用ω-3 PUFAs或鱼油补充剂来稳定或改善病人的营养状况[54]。

四、小结

既往的许多研究表明了以ω-3 PUFAs为基础的脂肪乳剂不仅可以改善肝癌术后病人的营养状况，提供必需脂肪酸，还能有效降低炎症反应，保护肝功能，减少感染等并发症的发生，应用于肝移植病人可有效促进肝再生和功能性恢复，从而缩短病人的住院时间。但也有最新的研究提出了相反的意见，因此ω-3 PUFAs对这些临床指标的影响还需大数据的研究去证实。此外，ω-3 PUFAs在肝癌术后病人的长期应用以及联合其他辅助治疗中也可能产生相应的有益效果，但具体作用及相关机制有待进一步探讨。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer[J]. Gastroenterology, 2020, 159(1): 335-349.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.068.

[3] Zhou MG, Wang HD, Zeng XY, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.

[4] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases[J]. Hepatology, 2018, 68(2): 723-750. DOI: 10.1002/hep.29913.

[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(2): 143-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220124-00053.

[6] Cata JP, Velasquez JF, Ramirez MF, et al. Inflammation and pro-resolution inflammation after hepatobiliary surgery[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 152. DOI: 10.1186/s12957-017-1220-6.

[7] Schwarz C, Fitschek F, Bar-Or D, et al. Inflammatory response and oxidative stress during liver resection[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0185685. DOI: 10.1371/journal.pone.0185685.

[8] Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007, 4(5): 277-287. DOI: 10.1038/ncpgasthep0796.

[9] D'Angelo S, Motti ML, Meccariello R. ω-3 and ω-6 polyunsaturated fatty acids, obesity and cancer[J]. Nutrients, 2020, 12(9): 2751. DOI: 10.3390/nu12092751.

[10] Saini RK, Prasad P, Sreedhar RV, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs): emerging plant and microbial sources, oxidative stability, bioavailability, and health benefits-a review[J]. Antioxidants, 2021, 10(10): 1627. DOI: 10.3390/antiox10101627.

[11] Nettleton JA. Omega-3 fatty acids: comparison of plant and seafood sources in human nutrition[J]. J Am Diet Assoc, 1991, 91(3): 331-337.

[12] Tsekos E, Reuter C, Stehle P, et al. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery[J]. Clin Nutr, 2004, 23(3): 325-330. DOI: 10.1016/j.clnu.2003.07.008.

[13] Waitzberg DL, Torrinhas RS. Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know[J]. Nutr Clin Pract, 2009, 24(4): 487-499. DOI: 10.1177/0884533609339071.

[14] 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.

[15] Xiao FB, Han W, Yue Q, et al. Perioperative omega-3 fatty acids for liver surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2021, 100(27): e25743. DOI: 10.1097/MD.0000000000025743.

[16] Zhang CS, Lin JZ, Li F, et al. Effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids on liver function and inflammatory reaction in patients undergoing hepatectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 13(4): 375-384. DOI: 10.1080/17474124.2019.1578648.

[17] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level [J]. JAMA, 2006, 295(1): 65-73. DOI: 10.1001/jama.295.1.65.

[18] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3): 1020-1022. DOI: 10.1002/hep.24199.

[19] Zhang BH, Wei G, Li R, et al. N-3 fatty acid-based parenteral nutrition improves postoperative recovery for cirrhotic patients with liver cancer: a randomized controlled clinical trial[J]. Clin Nutr, 2017, 36(5): 1239-1244. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.08.002.

[20] Yang Y, Shao C, Zhang W, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent progression of liver fibrosis and promote liver regeneration after partial hepatectomy in cirrhotic rats[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(22): 10151-10160. DOI: 10.26355/eurrev_201911_19585.

[21] Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients [J]. N Engl J Med, 1991, 325(8): 525-532. DOI: 10.1056/NEJM199108223250801.

[22] Plauth M, Cabré E, Campillo B, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: hepatology[J]. Clin Nutr, 2009, 28(4): 436-444. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.019.

[23] Serhan CN, Nan CA, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(5): 349-361. DOI: 10.1038/nri2294.

[24] Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C, et al. Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85(5): 1392-1400. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1392.

[25] Jeromson S, Gallagher IJ, Galloway SDR, et al. Omega-3 fatty acids and skeletal muscle health[J]. Mar Drugs, 2015, 13(11): 6977-7004. DOI: 10.3390/md13116977.

[26] Gammone MA, Riccioni G, Parrinello G, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: benefits and endpoints in sport[J]. Nutrients, 2018, 11(1): 46. DOI: 10.3390/nu11010046.

[27] Gong YF, Liu ZH, Liao YD, et al. Effectiveness of ω-3 polyunsaturated fatty acids based lipid emulsions for treatment of patients after hepatectomy: a prospective clinical trial[J]. Nutrients, 2016, 8(6): 357. DOI: 10.3390/nu8060357.

[28] 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.

[29] Nazinitsky A, Rosenthal KS. Cytokine storms[J]. Infect Dis Clin Pract, 2010, 18(3): 188-192. DOI: 10.1097/ipc.0b013e3181d2ee41.

[30] Wu ZS, Qin JJ, Pu LY. Omega-3 fatty acid improves the clinical outcome of hepatectomized patients with hepatitis B virus (HBV)-associated hepatocellular carcinoma[J]. J Biomed Res, 2012, 26(6): 395-399. DOI: 10.7555/JBR.26.20120058.

[31] 王云玲, 曹景玉, 吴力群, 等. ω-3脂肪酸对肝部分切除术后患者炎症反应和免疫功能的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2011, 19(3): 162-166.

[32] Guo ZX, Ge CQ, Han B, et al. Effects of parenteral nutrition of ω-3 polyunsaturated fatty acid, arginine and glutamine on cellular immune status of patients following liver cancer surgery [J]. Trop J Pharm Res, 2018, 17(3): 507. DOI: 10.4314/tjpr.v17i3.17.

[33] Ibrahim ES, Saleh SM, El Hoseeny M, et al. Effect of omega-3 on hepatic regeneration in adult living donors undergoing hepatic resections for liver transplantation: a randomized controlled trial [J]. J Crit Care, 2016, 31(1): 157-162. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.09.022.

[34] Zhu XH, Wu YF, Qiu YD, 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.

[35] 江涛, 王轩, 杨爱珍, 等. 肝移植后炎症因子谱改变及ω-3鱼油脂肪乳的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(31): 5726-5730.

[36] 沈中阳, 刘懿禾, 王峪, 等. 成人肝移植围手术期多器官功能障碍综合征患者血清细胞因子的变化[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(1): 28-30. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2007.01.009.

[37] de Souza Melo JU, Santos JMV, de Sandes Kimura O, et al. Effects of fatty acids on liver regeneration in rats[J]. Rev Col Bras Cir, 2010, 37(5): 351-357. DOI: 10.1590/s0100-69912010000500008.

[38] Linecker M, Botea F, Aristotele Raptis D, et al. Perioperative omega-3 fatty acids fail to confer protection in liver surgery: results of a multicentric, double-blind, randomized controlled trial[J]. J Hepatol, 2020, 72(3): 498-505. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.004.

[39] Zhang XT, El-Serag HB, Thrift AP. Predictors of five-year survival among patients with hepatocellular carcinoma in the United States: an analysis of SEER-Medicare [J]. Cancer Causes Control, 2021, 32(4): 317-325. DOI: 10.1007/s10552-020-01386-x.

[40] Moussa I, Day RS, Li RS, et al. Association of dietary fat intake and hepatocellular carcinoma among US adults[J]. Cancer Med, 2021, 10(20): 7308-7319. DOI: 10.1002/cam4.4256.

[41] Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2012, 142(7): 1468-1475. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.018.

[42] Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver cancer: connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis[J]. Annu Rev Med, 2016, 67: 103-117. DOI: 10.1146/annurev-med-090514-013832.

[43] Jump DB, Depner CM, Tripathy S, et al. Potential for dietary ω-3 fatty acids to prevent nonalcoholic fatty liver disease and reduce the risk of primary liver cancer[J]. Adv Nutr, 2015, 6(6): 694-702. DOI: 10.3945/an.115.009423.

[44] Spooner MH, Jump DB. Omega-3 fatty acids and nonalcoholic fatty liver disease in adults and children: where do we stand?[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2019, 22(2): 103-110. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000539.

[45] 曹景玉, 吴力群, 郭卫东, 等. ω-3多不饱和脂肪酸对肝癌细胞生长抑制的作用及机制[J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(2): 150-155.

[46] Chapkin RS, Hong MY, Fan YY, et al. Dietary n-3 PUFA alter colonocyte mitochondrial membrane composition and function[J]. Lipids, 2002, 37(2): 193-199. DOI: 10.1007/s11745-002-0880-8.

[47] Gonzalez MJ, Schemmel RA, Dugan L, et al. Dietary fish oil inhibits human breast carcinoma growth: a function of increased lipid peroxidation[J]. Lipids, 1993, 28(9): 827-832. DOI: 10.1007/BF02536237.

[48] Vasudevan A, Yu YJ, Banerjee S, et al. Omega-3 fatty acid is a potential preventive agent for recurrent colon cancer[J]. Cancer Prev Res, 2014, 7(11): 1138-1148. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0177.

[49] Vernieri C, Nichetti F, Raimondi A, et al. Diet and supplements in cancer prevention and treatment: clinical evidences and future perspectives[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 123: 57-73. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.01.002.

[50] Janikova M, Zizkova V, Skarda J, et al. Prognostic significance of miR-23b in combination with P-gp, MRP and LRP/MVP expression in non-small cell lung cancer[J]. Neoplasma, 2016, 63(4): 576-587. DOI: 10.4149/neo_2016_411.

[51] Hardman WE. (n-3) fatty acids and cancer therapy[J]. J Nutr, 2004, 134(12 Suppl): 3427S-3430S. DOI: 10.1093/jn/134.12.3427S.

[52] Soni S, Torvund M, Mandal CC. Omega-3 fatty acid treatment combined with chemotherapy to prevent toxicity, drug resistance, and metastasis in cancer[J]. Curr Drug Targets, 2022, 23(6): 574-596. DOI: 10.2174/1389450122666210901121935.

[53] 王春雷, 魏晓炎, 邵国良. ω-3不饱和脂肪酸功能性纳米载体的设计及逆转肝癌多药耐药作用研究[J]. 浙江医学, 2020, 42(20): 2170-2174, 2256. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.20.2020-2361.

[54] Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: clinical Nutrition in cancer[J]. Clin Nutr, 2021, 40(5): 2898-2913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.

（收稿日期：2023-03-20）

（上接第 280 页）

[23] 冯跃, 孟荣贵, 金黑鹰, 等. 克罗恩病46例的外科治疗[J]. 中华胃肠外科杂志, 2002(3): 204-206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2002.03.013.

[24] Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, et al. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(1): 196-205. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01548.x.

[25] Feng JS, Li JY, Yang Z, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(15): e0315. DOI: 10.1097/MD.0000000000010315.

[26] Luglio G, Rispo A, Imperatore N, et al. Surgical prevention of anastomotic recurrence by excluding mesentery in Crohn's disease: theSuPREMe-CD study - A randomized clinical trial[J]. Ann Surg, 2020, 272(2): 210-217. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003821.

[27] Ford AC, Khan KJ, Talley NJ, et al. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(3): 413-420. DOI: 10.1038/ajg.2010.317.

[28] Beelen EMJ, Nieboer D, Arkenbosch JHC, et al. Risk prediction and comparative efficacy of anti-TNF vs thiopurines, for preventing postoperative recurrence in Crohn's disease: a pooled analysis of 6 trials[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(12): 2741-2752.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.10.021.

[29] Shinagawa T, Hata K, Ikeuchi H, et al. Rate of reoperation decreased significantly after year 2002 in patients with Crohn's disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(4): 898-907.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.025.

[30] Yamada A, Komaki Y, Patel N, et al. The use of vedolizumab in preventing postoperative recurrence of Crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2018, 24(3): 502-509. DOI: 10.1093/ibd/izx054.

[31] Liu CG, Li N, Zhan SK, et al. Anti-TNFα agents in preventing the postoperative recurrence of Crohn's disease: do they still play a role in the biological era?[J]. Expert Opin Biol Ther, 2021, 21(11): 1509-1524. DOI: 10.1080/14712598.2021.1964469.

[32] 杨欢, 王双, 姜政. 英夫利昔与肠内营养联用治疗克罗恩病的Meta分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(5): 507-512. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.05.007.

[33] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中华医学会肠外与肠内营养学分会胃肠病与营养协作组. 炎症性肠病营养支持治疗专家共识(第二版)[J]. 中华炎性肠病杂志(中英文), 2018, 2(3): 154-172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.004.

[34] Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, et al. Reviewarticle: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(6): 625-633. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x.

（收稿日期：2023-12-13）