·综述·

慢重症患者的营养支持策略

王玲玲 陈蕊 董家辉 郭振辉

南部战区总医院重症医学科内科病区，国家老年疾病临床医学研究中心（解放军总医院）分中心，广州市老年感染与脏器功能支持重点实验室，广东广州 510010

通信作者：陈蕊，Email：crui_rui@126.com

【摘要】 近十年来，慢重症（CCI）已成为全球重症监护病房（ICU）幸存者的常见疾病。随着 ICU 诊疗技术的进步与集束化治疗的实施，重症患者的早期病死率显著降低，使其幸存于致命性的多器官功能衰竭（MOF）。但越来越多的幸存者遗留有持续的器官功能不全，难以撤离器官支持而滞留于 ICU，成为 CCI 患者。这些患者经历持续的免疫失调反应，出现持续炎症、免疫抑制、分解代谢综合征。因此，营养不良是 CCI 患者的重要临床特征。营养支持是 CCI 治疗手段中至关重要的一环。营养支持策略主要在于提供足量的热量与蛋白质，辅以合适的促合成制剂促进合成代谢，使用免疫调节剂改善免疫抑制与炎症反应，补充微量营养素加强代谢支持。现从 CCI 患者的营养评估、热量评估、蛋白评估和其他营养制剂补充方面（如 β 受体阻滞剂、睾酮和甲基双氢睾酮、免疫营养、维生素）进行综述，从而为 CCI 的治疗提供参考。

【关键词】 营养支持； 慢重症； 免疫营养； 营养评估

基金项目： 国家自然科学基金（81771710）；广东省医学科研基金（A2020496）；广东省自然科学基金（2018A030313787）；军队后勤科研项目（20BJZ20）

DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20201010-00665

Nutrition support in the chronic critically ill patients

Wang Lingling, Chen Rui, Dong Jiahui, Guo Zhenhui

Department of Medical Intensive Care Unit, General Hospital of Southern Theatre Command; Branch of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Chinese PLA General Hospital), Guangzhou Key Laboratory of Geriatric Infection and Organ Function Support, Guangzhou 510010, Guangdong, China

Corresponding author: Chen Rui, Email: crui_rui@126.com

【Abstract】 Over the last decade, chronic critically ill (CCI) has emerged as an epidemic in intensive care unit (ICU) survivors worldwide. Advances in ICU technology and implementation of care bundles has significantly decreased early deaths of critically ill patients, and have allowed them to survive previously lethal multiple organ failure (MOF). However, more and more survivors leave persistent low grade organ dysfunctions, depend on continues organ support, need to stay in ICU, and become CCI patients. These patients experience a persistent immune dysregulation with persistent inflammation, immunosuppression, and catabolic syndrome. Therefore, malnutrition is an important feature of patients with CCI, and nutritional support is a crucial part of their treatment. The main strategies of nutritional support are as follows: providing sufficient calories and proteins with appropriate anabolic agents to promote anabolic metabolism, using immunomodulators to improve immune suppression and inflammatory responses, and supplementing micronutrients to enhance metabolic support. In this review, the nutritional assessment, calorie assessment, protein assessment and other nutrient supplementation (such as β blocker, testosterone and oxandrolone, immunonutrition, vitamins) of CCI patients were reviewed, so as to provide reference for the treatment of CCI.

【Key words】 Nutrition support; Chronic critical illness; Immune nutrition; Nutritional assessment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81771710); Medical Science and Technology Research Foundation of Guangdong Province (A2020496); Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (2018A030313787); Military Logistics Research Project (20BJZ20)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201010-00665

随着重症医学的进步，更多的患者幸存于急性危重症疾病，并从多器官功能衰竭（multiple organ failure，MOF）中有所恢复，但部分渡过急性期的幸存者难以完全脱离器官功能支持，长期依赖机械通气和其他支持疗法，该类患者被称为慢重症（chronic critical illness，CCI）[1]。目前关于 CCI 的定义尚无普遍接受和广泛使用的说法，但通常在两个方面达成一致，即需要长期的重症监护与存在持续的器官功能障碍[2]。CCI 患者重症监护病房（intensive care unit，ICU）住院时间明显延长，医疗费用明显增加，生活质量下降，住院病死率明显升高，给患者和家属带来了严重的不良影响[3-5]。持续炎症 - 免疫抑制 - 分解代谢综合征（persistent inflammation immunosuppression and catabolism syndrome，PICS）是 CCI 的特殊类型[6-7]。CCI 主要的临床特征有：感染的易感性增加、呼吸衰竭（呼衰）、脑功能障碍（昏迷或谵妄等）、神经 - 内分泌异常（激素水平低下和合成代谢受损）、神经肌肉功能障碍（ICU 获得性肌无力、肌病、衰弱）、身体组分改变（体重下

降、全身水肿）、伤口愈合不良、骨吸收增加、卧床等[8]。其中，营养不良是其主要的特征。因此，营养支持是 CCI 临床救治极为重要的一环。现从 CCI 患者的营养评估、热量评估、蛋白评估和其他营养制剂补充方面（如 β 受体阻滞剂、睾酮和甲基双氢睾酮、免疫营养、维生素）进行综述。

1 营养评估

传统的营养评估包括基础病史（如体重、饮食变化等）、身体组分（如皮下脂肪含量、水肿情况等）、实验室检查（如白蛋白、前白蛋白等），但对于 CCI 患者，以上评价指标均存在一定的局限性或干扰因素，难以准确反映患者的实际营养情况。肌肉的数量与质量有望用来定义营养不良并将其分层[9]，但目前尚处于起步阶段，其有效性、可靠性、实用性有待进一步的验证。

2016 年美国肠内与肠外营养学会（American Society for Pareneral and Eneral Nutrition，ASPEN）指南推荐应用营养风险筛查 2002 量表（nutritional risk screening 2002 scale，NRS2002）评分、危重症营养风险（the nutrition risk in the critically ill，NUTRIC）评分等方面来识别高营养风险的重症患者[10]，NUTRIC 评分≥5 分的重症患者与临床不良预后（即病死率增加、机械通气时间延长）相关，对这类高风险的患者早期积极营养干预可改善预后。有研究显示，对于 CCI 患者，当暴露于喂养不足时，入院时的 NRS2002 评分同样可识别预后不良的高风险患者，即高营养风险与高死亡风险相关[11]。尽管如此，目前关于 CCI 的营养评估及营养风险评估尚缺乏行之有效、推而广之的筛查工具。NRS2002 评分、NUTRIC 评分在 CCI 患者中的应用前景有待进一步的研究。

2 热量评估

经历了急性重症打击之后，营养不良是 CCI 患者共有的特征之一。促进合成代谢以恢复肌肉功能、改善营养状况、提高生存质量是 CCI 患者营养干预的目标。当然，实现这一目标的首要前提就是保证摄入充足的热量。

关于 CCI 患者的能量摄入目前尚没有明确的建议。但研究表明重症患者在恢复阶段的代谢需求显著增加，应用间接测热法得到的总能量消耗（total energy expenditure，TEE）比静息能量消耗（resting energy expenditure，REE）增加了约 1.7 倍。对于脓毒症患者，在发病后的第 2 周 TEE 为 13 598 kJ/d 或 196.6 $kJ \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$。而在年轻的创伤患者中，损伤后 2 周的 TEE 甚至更高，达到 172 38 kJ/d 或 246.9 $kJ \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$。2019 年的欧洲营养实践指南推荐重症患者后 ICU 阶段的能量摄入应为公式预测值的 125% 或间接测热法测定的 125% 或 30 $kJ \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$[12]。

3 蛋白评估

在热量摄入充足的情况下，CCI 患者促进合成代谢的重要手段就是保证足量的蛋白质摄入。有研究表明，分解代谢的增加导致多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）患者在 ICU 住院的前 10 d 内肌肉含量以 1 kg/d 的速度下降[13]。而低水平的肌肉含量是机械通气重症患者死亡的危险因素。重症患者入住 ICU 时较高水平的肌肉含量与良好预后呈正相关[14]。通过摄入较大剂量的蛋白质可减少肌肉含量的丢失、促进机体肌肉蛋白的合成[15]。观察性研究显示，大剂量蛋白质摄入较小剂量蛋白质摄可明显降低重症患者病死率，改善预后[16-18]。最新的一项回顾性研究亦证实，ICU 住院期间蛋白质摄入量增加 1 $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$，出院后 90 d 病死率将降低 17%[19]。

关于 CCI 患者的蛋白质摄入量目前尚无确定的标准。但考虑到 CCI 患者一般年龄较大，且处于重度衰弱状态，欧洲营养实践指南推荐，重症患者在后 ICU 阶段的蛋白质摄入量应为 1.5～2.5 $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$[12]。然而临床实践显示，后 ICU 阶段重症患者蛋白质摄入严重不足。2019 年的一项队列研究评估了后 ICU 阶段重症患者的代谢状态与营养摄入情况，这些患者理应摄入 8 368 kJ/d 的热量与 112 g/d 的蛋白质，但实际热量摄入量仅为目标的 62%，蛋白质摄入则更低，仅为目标的 52%[20]。如何实现蛋白质的高摄入而又不过度喂养呢？欧洲营养实践指南提出了相关的实施规程[12]，具体包括：首先计算热量摄入量；明确过度喂养的界限；因为在能量达标的情况下蛋白质往往难以达标，因此建议选择蛋白质 / 热量比例高的营养制剂；监测每日实际摄入量，可适当提高喂养速度以补偿喂养中断或应用基于容量喂养的方式，实现喂养目标；增加摄入存在过度喂养时可选择肠内途径单独补充蛋白质，若肠内无法实现，可选择肠外补充氨基酸以达到目标蛋白质摄入量。

4 其他营养制剂的补充

4.1 促进合成代谢的制剂：CCI 患者面对持续分解代谢的挑战，促进 CCI 患者的合成代谢除了提供充足的热量与蛋白质摄入外，从药理学角度，可考虑补充促进合成代谢的相关制剂。这些制剂的补充可能是 CCI 患者恢复生存质量和提高生存率的必要举措[21-22]。研究表明，有针对性的营养支持包括：适当的蛋白质输送及以“肌肉恢复为靶向”的合成代谢药物的应用，并结合阻抗运动可能会对改善生活质量有益[23]，相关制剂有 β 受体阻滞剂、睾酮和甲基双氢睾酮等。

4.1.1 β 受体阻滞剂：β 受体阻滞剂在危重疾病中具有潜在保护作用。研究表明，普萘洛尔可降低 REE，逆转重症烧伤患者的分解代谢，帮助其提高合成代谢，促进骨骼肌蛋白合成[24]。但最新的研究显示，小剂量 β 受体阻滞剂（相当于 50 mg 的美托洛尔）对能量消耗没有影响，不足以逆转重症患者的分解代谢[25]。普萘洛尔在后 ICU 患者中的作用需要更多研究来评估。

4.1.2 睾酮和甲基双氢睾酮：甲基双氢睾酮已被证实可降低烧伤患者的病死率，有效拮抗分解代谢，促进蛋白合质的成[26]。一项荟萃分析表明，睾酮可提高心力衰竭（心衰）患者的运动耐力[27]。而关于睾酮潜在的心血管风险和血栓风险已被近年来大型的临床研究所消除。一项纳入 44 335 名成年男性的研究显示，口服补充睾酮可降低 33% 的心血管事件和 28% 的脑卒中风险；住院时间≥7 d 的重症患者推荐检测睾酮，因为其含量常严重不足，替代治疗可采用睾酮 200 mg 静脉注射连续 3 d，或口服睾酮 4 mg 或甲基双氢睾酮

10 mg、每日 2 次[28]。

4.2 免疫营养：CCI 患者除了营养不良，免疫抑制或低下亦是其重要的特征，因此，具有营养与免疫双重作用的物质有其应用的理论基础。

4.2.1 精氨酸：精氨酸作为人体的条件必需氨基酸，广泛参与细胞代谢，促进淋巴细胞的活化、增殖、分化与成熟，在调节免疫中发挥着重要作用。精氨酸的来源包括外源性饮食获得和内源性瓜氨酸代谢合成及蛋白质的分解产生。严重应激（如脓毒症）期间内源性精氨酸产生不足，需要外源性补充以恢复免疫系统的最大功能[29]。尽管 2016 年 ASPEN 成人重症营养支持指南中不推荐将含有精氨酸的营养制剂常规应用于内科重症患者，但外科危重症患者术后可使用[10]。而 2017 年欧洲临床营养和代谢学会（European Society for Parenteraland Enteral Nutrition, ESPEN）发布的临床营养指南不推荐手术患者肠内或肠外营养制剂中单独补充精氨酸[30]。

4.2.2 ω-3 多不饱和脂肪酸：ω-3 多不饱和脂肪酸又称为鱼油，具有减轻炎症反应、调节免疫功能的重要作用。特异性促炎反应消退介质（specialized pro-resolving mediator, SPM）作为纯净的鱼油，在防治 CCI 中有较好的前景，其中消退素最有潜力[31]。不论是肠内选择富含多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid, PUFA）的营养制剂[32-33]还是肠外补充富含 PUFA 的鱼油脂肪乳[34]均有 Meta 分析显示可缩短 ICU 患者住院时间和机械通气时间，但不能改善患者的生存情况。而莫嫣娉等[35]的荟萃分析结果显示，肠外营养中添加 PUFA 能改善脓毒症患者临床预后，但由于纳入文献质量大多较低，须谨慎看待此分析结果。基于现有的证据，2016 年 ASPEN 指南推荐术后危重症患者肠外营养制剂中可添加鱼油，但对于内科危重症、急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）和急性肺损伤（acute lung injury, ALI）患者不常规推荐应用鱼油在内的肠内免疫营养制剂[10]。2019 年 ESPEN 指南则建议危重症患者可使用含鱼油的肠内营养制剂，但不建议常规大剂量应用[9]。

4.2.3 谷氨酰胺：谷氨酰胺是小肠黏膜上皮细胞的营养底物，在人体中含量丰富，主要储存于骨骼肌和肝脏中。多项研究结果显示，谷氨酰胺可改善患者机体负氮平衡和蛋白质代谢，减少胰岛素抵抗，降低感染发生率，减轻器官损伤，缩短机械通气时间和住院时间[36-37]。基于现有的临床研究证据，尽管 2016 年 ASPEN 重症营养不推荐内科危重症患者常规应用含有谷氨酰胺等免疫调节制剂的肠内营养，但对于围手术期外科重症患者推荐应用，与 2017 年 ESPEN 指南建议一致。

综上，目前重症患者的免疫营养治疗尚存在争议，可能需要在人群、时机、剂量的选择方面进一步改进。若从理论基础来看，对于 CCI 患者有其治疗的空间，有待高质量的临床研究进一步验证。

4.3 维生素：CCI 患者常表现为伤口愈合不良。通常采用补充锌来促进伤口愈合，但在营养摄入不足的情况下，补充锌可能导致铜缺乏，因此应避免不恰当或长期使用。维生素 C 是合成胶原所必需的物质，可能对促进伤口愈合有帮助，但目前尚缺乏证据支持。维生素 A 缺乏亦与伤口愈合障碍有关，其可能的机制包括维甲酸对成纤维细胞分化、胶原形成和巨噬细胞炎症的影响。目前对于伤口愈合不良的 CCI 患者，除了目标营养支持和代谢控制，常规补充硫酸锌 220 mg（每日 2 次）、维生素 C 500 mg（每日 2 次）、复合维生素（每日 1 次），然后 2 周后重新评估[38]。

CCI 患者也常表现出骨吸收增加的代谢性骨病。对于 CCI 患者来说，危重症期间的骨丢失可能难以逆转，容易导致骨质疏松、骨折和生活质量下降。维生素 D 在肌肉骨骼系统中起重要作用，其缺乏将影响骨骼健康[39]。适当的维生素 D、钙和二磷酸盐的联合补充可减少骨的过度吸收，且 90% 的 CCI 患者存在维生素 D 含量不足的情况。因此，当前有呼吸重症监护病房（respiratory intensive care unit, RICU）常规补充钙（1 000～1 500 mg/d）、25-羟基维生素 D（2 000 U/d），若在肾脏 1-α 羟化酶受损情况下应补充骨化三醇（0.25 g/d），除非患者检测存在高钙血症。

维生素 D 还可协同刺激肌肉蛋白质的合成。研究表明，维持血中 25-羟基维生素 D＞50 nmol/L 和蛋白质摄入量＞1 $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$，可使肌少症患者获益，因此，建议肌少症患者的营养干预措施应重点关注足量蛋白质和维生素 D 的摄入，并结合体育锻炼，以提高肌肉质量[40]。

综上所述，CCI 是重症医疗技术进步的产物，分解代谢增加、营养不良、肌肉组织严重减少是其重要特征。营养支持是 CCI 救治中的关键手段。营养评估是营养支持的前提。对于 CCI 患者，营养支持的目的在于促进合成代谢，改善肌肉功能，提高生存质量。实现这一目标需要摄入足量的热量与蛋白质，促合成代谢的相关制剂和免疫营养物质有其应用的前景，微量元素与维生素的补充可能有一定的作用。目前专门针对 CCI 患者营养支持的文献较少，该领域的相关性研究存在较大的空间。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Girard K, Raffin TA. The chronically critically ill: to save or let die? [J]. Respir Care, 1985, 30 (5): 339-347.
[2] Loss SH, Nunes D, Franzosi OS, et al. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims? [J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2017, 29 (1): 87-95. DOI: 10.5935/0103-507X.20170013.
[3] Kahn JM, Le T, Angus DC, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (2): 282-287. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000710.
[4] Iwashyna TJ, Hodgson CL, Pilcher D, et al. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study [J]. Lancet Respir Med, 2016, 4 (7): 566-573. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30098-4.
[5] Gardner AK, Ghita GL, Wang Z, et al. The development of chronic critical illness determines physical function, quality of life, and long-term survival among early survivors of sepsis in surgical ICUs [J]. Crit Care Med, 2019, 47 (4): 566-573. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003655.
[6] 苏和毅，莫泽珣，陈珍，等. ICU 严重免疫失衡疾病——持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征 [J]. 中华危重病急救医学，2017, 29 (8): 760-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.019.
Su HY, Mo ZX, Chen Z, et al. Severe disease of immune imbalance

in ICU: persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (8): 760-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.019.
[7] Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, et al. Persistent Inflammation, Immunosuppression and catabolism syndrome [J]. Crit Care Clin, 2017, 33 (2): 245-258. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.12.001.
[8] Marchioni A, Fantini R, Antenora F, et al. Chronic critical illness: the price of survival [J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45 (12): 1341-1349. DOI: 10.1111/eci.12547.
[9] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit [J]. Clin Nutr, 2019, 38 (1): 48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
[10] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40 (2): 159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863.
[11] Viana MV, Pantet O, Bagnoud G, et al. Metabolic and nutritional characteristics of long-stay critically ill patients [J]. J Clin Med, 2019, 8 (7): 985. DOI: 10.3390/jcm8070985.
[12] van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 368. DOI: 10.1186/s13054-019-2657-5.
[13] Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness [J]. JAMA, 2013, 310 (15): 1591-1600. DOI: 10.1001/jama.2013.278481.
[14] Weijs PJ, Looijaard WG, Dekker IM, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients [J]. Crit Care, 2014, 18 (2): R12. DOI: 10.1186/cc13189.
[15] van Zanten AR. Should we increase protein delivery during critical illness? [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40 (6): 756-762. DOI: 10.1177/0148607115626905.
[16] Zusman O, Theilla M, Cohen J, et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 367. DOI: 10.1186/s13054-016-1538-4.
[17] Compher C, Chittams J, Sammarco T, et al. Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a multicenter, multinational observational study [J]. Crit Care Med, 2017, 45 (2): 156-163. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002083.
[18] Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, et al. Clinical outcomes related to protein delivery in a critically ill population: a multicenter, multinational observation study [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40 (1): 45-51. DOI: 10.1177/0148607115583675.
[19] Weijs PJM, Mogensen KM, Rawn JD, et al. Protein intake, nutritional status and outcomes in icu survivors: a single center cohort study [J]. J Clin Med, 2019, 8 (1): 43. DOI: 10.3390/jcm8010043.
[20] Ridley EJ, Parke RL, Davies AR, et al. What happens to nutrition intake in the post-intensive care unit hospitalization period? an observational cohort study in critically ill adults [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2019, 43 (1): 88-95. DOI: 10.1002/jpen.1196.
[21] Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: a randomized clinical trial [J]. Clin Nutr, 2016, 35 (1): 18-26. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.010.
[22] Stanojcic M, Finnerty CC, Jeschke MG. Anabolic and anticatabolic agents in critical care [J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22 (4): 325-331. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000330.
[23] Wischmeyer PE, San-Millan I. Winning the war against ICU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology [J]. Crit Care, 2015, 19 Suppl 3 (Suppl 3): S6. DOI: 10.1186/cc14724.
[24] Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns [J]. N Engl J Med, 2001, 345 (17): 1223-1229. DOI: 10.1056/NEJMoa010342.
[25] van Herpen CH, van Blokland DA, van Zanten ARH. Metabolic effects of beta-blockers in critically ill patients: a retrospective cohort study [J]. Heart Lung, 2019, 48 (4): 278-286. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2019.02.004.
[26] Gauglitz GG, Williams FN, Herndon DN, et al. Burns: where are we standing with propranolol, oxandrolone, recombinant human growth hormone, and the new incretin analogs? [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2011, 14 (2): 176-181. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283428df1.
[27] Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, et al. Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis [J]. Circ Heart Fail, 2012, 5 (3): 315-321. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965632.
[28] Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ, et al. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency [J]. JAMA Intern Med, 2017, 177 (4): 491-499. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9546.
[29] Luiking YC, Poeze M, Dejong CH, et al. Sepsis: an arginine deficiency state? [J]. Crit Care Med, 2004, 32 (10): 2135-2145. DOI: 10.1097/01.ccm.0000142939.81045.a0.
[30] Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery [J]. Clin Nutr, 2017, 36 (3): 623-650. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
[31] Rosenthal MD, Kamel AY, Rosenthal CM, et al. Chronic critical illness: application of what we know [J]. Nutr Clin Pract, 2018, 33 (1): 39-45. DOI: 10.1002/ncp.10024.
[32] Kristine Koekkoek W, Panteleon V, van Zanten AR. Current evidence on ω-3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis [J]. Nutrition, 2019, 59: 56-68. DOI: 10.1016/j.nut.2018.07.013.
[33] 迟永生, 汪百飞, 符爱霞, 等. ω-3 多不饱和脂肪酸营养液对 ARDS 机械通气患者临床疗效的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (3): 316-319. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.024.
Chi YS, Wang BF, Fu AX, et al. The influence of enteral nutrition liquid rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids on clinical therapeutic effect in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing mechanical ventilation [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (3): 316-319. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.024.
[34] 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.
[35] 莫嫣娉, 胡小兰, 常丽丽, 等. 肠外营养添加 ω-3 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者预后的影响: 系统文献回顾与 Meta 分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (3): 142-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.004.
Mo YP, Hu XL, Chang LL, et al. The effect of ω-3 fatty acid supplementation in parenteral nutrition on the outcome of patients with sepsis:a systematic review and Meta-analysis [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (3): 142-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.004.
[36] Fuentes-Orozco C, Cervantes-Guevara G, Muciño-Hernández I, et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2008, 32 (4): 403-411. DOI: 10.1177/0148607108319797.
[37] Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (3): 598-604. DOI: 10.1097/01.CCM.0000201004.30750.D1.
[38] Schulman RC, Mechanick JI. Metabolic and nutrition support in the chronic critical illness syndrome [J]. Respir Care, 2012, 57 (6): 958-977. DOI: 10.4187/respcare.01620.
[39] Kamwa V, Hassan-Smith ZK. The inter-relationship between marginal vitamin D deficiency and muscle [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2019, 26 (6): 322-328. DOI: 10.1097/MED.0000000000000504.
[40] Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults-The PROVIDE study [J]. Clin Nutr, 2018, 37 (2): 551-557. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.01.005.

（收稿日期：2020-10-10）