

# 抗發炎性免疫調節腸道營養在急性呼吸窘迫症候群病人的應用

陳煌麒<sup>1</sup> 蔡佩倩<sup>2</sup> 蔡明儒<sup>3,4</sup> 李玟萱<sup>1</sup> 蔡忠榮<sup>2,3,5</sup> 許超群<sup>3,6</sup>

<sup>1</sup>高雄市長小港醫院 內科

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 <sup>2</sup>內科部胸腔內科呼吸治療小組 <sup>3</sup>胸腔內科

高雄醫學院 <sup>4</sup>醫學研究所 <sup>5</sup>呼吸治療學系 <sup>6</sup>醫學系

## 摘要

急性呼吸窘迫症候群(ARDS)與急性肺損傷(ALI)是一種急性且瀰漫性的肺部發炎反應，臨床表現以快速形成的兩側肺部浸潤合併急性缺氧性呼吸衰竭為主。在2012年發表的柏林定義更新了ARDS的定義而包含原本ALI的範圍，並將它依氧合功能(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)分為輕度、中度與重度。二十碳五烯酸(EPA)及二十二碳六烯酸(DHA)等 $\omega$ -3族脂肪酸與一種稱為 $\gamma$ -次亞麻油酸(GLA)的特殊 $\omega$ -6族脂肪酸已被顯示可以調節免疫反應，而可被應用於ARDS等發炎性疾病。在本篇綜論裏，我們回顧了幾篇重要的臨床研究並討論其研究設計和結果。早期的研究與一篇統合研究顯示經腸道給予富含抗發炎性脂肪酸(EPA、DHA、GLA)與抗氧化物質的配方可以改善病人的氧合狀態、需要呼吸器支持的程度、死亡率、無使用呼吸器的天數、非於加護病房停留的住院天數及產生新器官衰竭的比率。然而，最近的研究使用了不同的實驗設計、配方與對照組，發現抗發炎性免疫調節腸道營養並無顯著的幫忙。這或許是因為不同的實驗設計所導致的結果，不過我們相信近年內由於重症照護的進步，使急性呼吸窘迫症候群病患有較佳的預後，也是導致這類營養配方無法顯現出效果的原因之一。儘管先前的研究顯示這類抗發炎性免疫調節腸道營養是安全的，但是近期的研究顯示這類的營養補充對於改善臨床預後並沒有明顯效果，而且花費可觀，因此我們期待有更大規模的研究來釐清其可用性。

關鍵詞：免疫營養(Immunonutrition)

急性呼吸窘迫症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)

急性肺損傷(Acute Lung Injury, ALI)

$\omega$ -3脂肪酸( $\omega$ -3 Fatty Acid)

## 急性呼吸窘迫症候群

### 一、急性呼吸窘迫症候群的定義

急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress

syndrome, ARDS)與急性肺損傷(acute lung injury, ALI)是一種急性且瀰漫性的肺部發炎反應，臨床上的表現以快速形成的兩側肺部浸潤合併急性缺氧性呼吸衰竭為主。近年來所廣泛

採用的是1994年美國-歐洲共識會議(American-European Consensus Conference, AECC)的定義：1. 急性發作；2. 在正面照胸部X光片有雙側肺浸潤；3. 肺動脈楔壓(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)  $\leq 18$  mmHg或是臨床上無左心房高壓的證據；4.  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg (ALI)或  $\leq 200$  mmHg (ARDS)<sup>1</sup>。於2012年，歐洲重症醫學會在美國胸腔醫學會與美國重症醫學會的支持下組織了專家小組，根據這些年來的研究將定義做了更新<sup>2,3</sup>；此柏林定義(The Berlin Definition)也將原本還不到急性呼吸窘迫症候群的急性肺損傷( $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ )病人列為輕度(mild)急性呼吸窘迫症候群，並將原本的急性呼吸窘迫症候群依據 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 分為中度(moderate,  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ )與重度(severe,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ )<sup>2,3</sup>。

本綜論寫作的時間在柏林定義<sup>2,3</sup>發布後不久，因此所引用的論文均是使用原本美國-歐洲共識會議定義的急性呼吸窘迫症候群與急性肺損傷。然而，這些研究大多是收錄急性肺損傷的病人，為了讀者閱讀的流暢性與日後查考方便，本文參酌柏林定義而統一使用「急性呼吸窘迫症候群」來做說明。

## 二、急性呼吸窘迫症候群的病理生理機轉

急性呼吸窘迫症候群主要的病理生理機轉是以發炎反應為基礎的<sup>4</sup>。細胞激素的過度產生，激發許多發炎細胞的反應，造成肺泡上皮細胞與肺微血管上皮細胞等的破壞，而巨噬細胞、單核球與嗜中性球等免疫細胞亦會由其細胞膜上的磷脂質產生許多促進發炎反應的類前列腺素(prostanoids)與白三烯(leukotrienes)等來加強發炎反應<sup>5,6</sup>。由於過度發炎造成的肺部傷害，使得血管通透性改變，造成肺泡有濃稠的浸潤，破壞了肺部正常氣體交換的能力，並產生通氣與灌注不合(ventilation-perfusion mismatch)的狀況，因而造成臨床上低血氧的現象。

## 三、急性呼吸窘迫症候群的預後

急性呼吸窘迫症候群的預後不佳，根據早

期的研究，平均死亡率約在四成左右(觀察性的研究所顯示的死亡率約40 ~ 45%；隨機分配對照試驗所顯示的死亡率約35 ~ 40%)<sup>7</sup>。十多年來，隨著許多大型的研究的結果，臨床上照護急性呼吸窘迫症病人的策略上有了許多新進展(如：低潮氣容積的肺保護性策略<sup>8</sup>、適當的吐氣末陽壓<sup>9</sup>、在早期使用神經肌肉阻斷劑<sup>10</sup>、適當地使用類固醇<sup>11</sup>、……等)，其預後亦有明顯的進步。近年有關急性呼吸窘迫症候群的研究顯示死亡率已有逐漸下降的趨勢，在少數幾個隨機分配對照試驗中，死亡率甚至低到約兩成左右<sup>4,12</sup>。

## 抗發炎性免疫調節營養

### 一、脂肪酸簡介

脂肪酸是脂質的主要組成，決定了脂質的特性。脂肪酸以雙鍵的有無區分為不含雙鍵的飽和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)、只含一個雙鍵的單元不飽和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)及含兩個以上雙鍵的多元不飽和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)。其中，多元不飽和脂肪酸又依雙鍵的位置可分為： $\omega$ -3族脂肪酸— $\alpha$ -次亞麻油酸( $\alpha$ -linolenic acid, ALA)及其衍生物，二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)及二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)等均屬之； $\omega$ -6族脂肪酸—亞麻油酸(linoleic acid, LA)及其衍生物， $\gamma$ -次亞麻油酸( $\gamma$ -linolenic acid, GLA)及花生四烯酸(arachidonic acid, AA)等均屬之； $\omega$ -9族脂肪酸—油酸(oleic acid)及其衍生物<sup>5,6</sup>。

$\omega$ -3族脂肪酸一般常見於植物油中，包括亞麻子油(flaxseed oil或linseed oil)、芥花油(canola oil)與大豆油(soy oil)等均為常見來源，不過魚油仍是目前EPA和DHA含量最豐富的來源； $\omega$ -6族脂肪酸一般常見於玉米油(corn oil)、紅花油(safflower oil)與葵花籽油(sunflower oil)等<sup>5,6</sup>。

### 二、 $\omega$ -3族脂肪酸

$\omega$ -3族脂肪酸是細胞膜的重要成分，決定了細胞膜的結構與功能，在調節細胞功能與免疫反應方面扮演重要角色<sup>6</sup>，因此已在糖尿病、

高血壓、高血脂、心肌梗塞、癌症及自體免疫疾病等方面有廣泛的應用<sup>6</sup>。ω-3 族脂肪酸對於重症的病人一般被認為有以下四個調節發炎反應的作用：<sup>5</sup>

(一) 經代謝產生較不具發炎性的類花生酸衍生物

細胞膜上磷脂質的脂肪酸組成是產生如類花生酸(eicosanoids)衍生物等發炎媒介物質的重要原料。當受到發炎信號的活化，巨噬細胞可以動用 25 ~ 40% 細胞膜上的脂肪酸來產生 AA<sup>5,6,13</sup>，而 AA 會經由環氧合酶(cyclooxygenase, COX)與脂加氧酶(lipoxygenase, LOX)的作用分別產生 2 系列類前列腺素(prostanoids)與 4 系列白三烯(leukotrienes)等兩類具強烈促發炎反應作用的物質，其中最著名的包括 PGE<sub>2</sub>、TXA<sub>2</sub>、LTB<sub>4</sub> 等(圖一)<sup>5,6,13</sup>。增加 ω-3 族脂肪酸的攝取可將發炎細胞細胞膜裡的 AA 取代掉<sup>6</sup>，減少發炎細胞產生 AA 衍生物的能力<sup>15</sup>；EPA 甚至可抑制 AA 代謝成發炎性類花生酸的反應；而 ω-3 族脂肪酸本身亦能被 COX 與 LOX 代謝，分別產生 3 系列類前列腺素(如 PGE<sub>3</sub>)與 5 系列白三烯(如 LTB<sub>5</sub>)<sup>15</sup>，它們引起發炎反應的能力與 AA 代謝產物相比低很多，因此 ω-3 族脂肪酸的代謝產物一般被視為具有抗發炎的效果<sup>5,16</sup>。

(二) 調節發炎細胞細胞膜的特性與脂筏的功能

細胞膜中 ω-3 族脂肪酸的比率增加會改變細胞膜的流動性與通透性，並可以調節脂筏(lipid rafts)的功能，進而調節細胞膜上酵素的功能、物質通道的表現、膜上的交通、接受器的反應、訊息傳導與免疫反應的進行等<sup>5,17</sup>。

(三) 抑制轉錄因子的活化(尤其是 NF-κB)，以減少發炎媒介物質的產生。

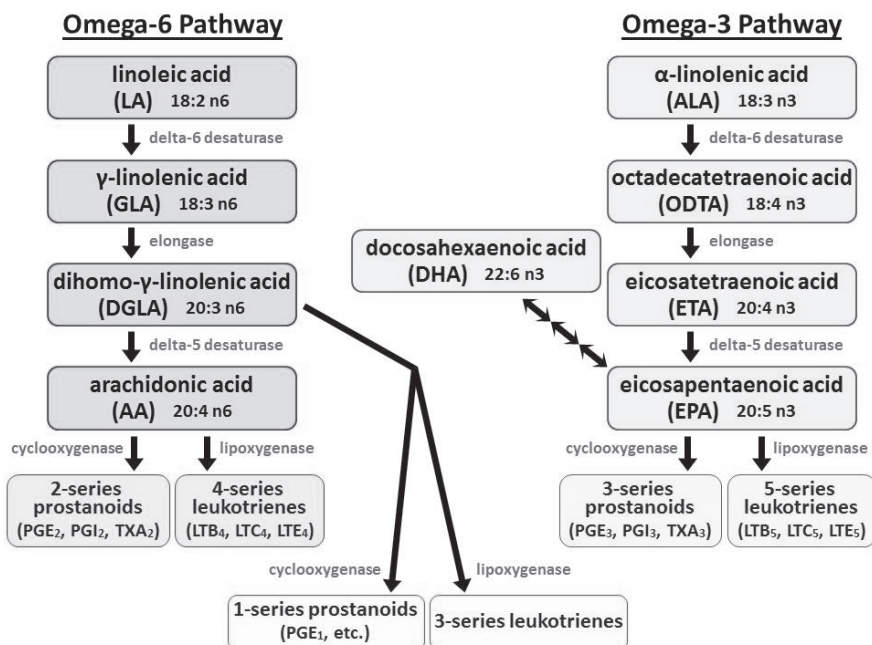
目前已有許多研究顯示 ω-3 族脂肪酸能藉由抑制 NF-κB 相關途徑的活化而減少發炎性細胞激素相關基因的表現，不過詳細機轉仍有待進一步探討<sup>5,18</sup>。

(四) 經代謝產生 resolvins 與 protectins

由 EPA 和 DHA 代謝產生的 resolvins 與 protectins 能夠清除發炎性細胞激素而具有抗發炎效果，因而在終結發炎反應方面扮演重要的角色<sup>5,16</sup>。

三、γ-次亞麻油酸(γ-linolenic acid)

γ-次亞麻油酸(GLA)屬於 ω-6 不飽和脂肪酸，必需由自飲食中攝取的亞麻油酸(LA)經酵素轉化而成，亦可直接由飲食中攝取<sup>19</sup>。GLA 一般常見於琉璃苣油(borage oil)、月見草油



圖一：重要的 Omega-3 及 Omega-6 脂肪酸代謝途徑<sup>5,6,13-16</sup>。

(evening primrose oil)、黑醋栗籽油(black current seeds)中<sup>5,6</sup>。GLA在體內經由酵素催化將碳鏈延長，很快地會轉變成雙同- $\gamma$ -次亞麻油酸(dihomo- $\gamma$ -linolenic acid, DGLA)、花生四烯酸，進而產生許多促進發炎反應的類前列腺素與白三烯<sup>5</sup>(圖一)。

然而，三十幾年來，已有許多的動物實驗與臨床研究顯示飲食補充GLA可以減輕慢性發炎性疾病(如類風濕性關節炎與異位性皮膚炎)的症狀，顯示GLA似乎有一些抗發炎的效果<sup>5,20</sup>。健康志願者於飲食補充GLA會增加血清中AA與DGLA的濃度，然而嗜中性白血球中的AA並未增加，而只有DGLA會增加，顯示由DGLA合成AA的過程可能某種程度受到阻礙<sup>20</sup>。進一步在細胞實驗中發現EPA可以抑制delta-5-desaturase(將DGLA轉變成AA的關鍵酵素)的活性；而進一步以健康志願者所做的研究顯示如果在給予GLA的同時給予EPA的飲食補充，則血清中AA的濃度並不會上升，且嗜中性白血球合成發炎性白三烯(尤其是LTB<sub>4</sub>)等發炎媒介物質的能力會下降<sup>14</sup>。DGLA除了會被轉變成AA之外，也可藉由酵素的作用轉化成前列腺素E1(prostaglandin E1, PGE<sub>1</sub>)，這在肺循環或體循環都是很強的血管擴張劑<sup>5</sup>。

#### 四、抗氧化物與微量元素在重症病患的應用

氧化壓力(oxidative stress)對重症病患是個重要的問題。由於過度發炎反應等因素，氧自由基會大量產生，再加上抗氧化機制對於清除這些自由基的功能降低，造成活性氧化物(reactive oxygen species, ROS)的累積<sup>21</sup>。這些累積的ROS會使許多正常生理功能所需的蛋白質、脂質等過度氧化，而破壞其正常生理功能，更會破壞粒線體DNA，嚴重時甚至造成細胞死亡。因此過多的ROS蓄積會導致重症病患的諸多併發症，這在休克、急性呼吸窘迫症、敗血症、燒傷、重大創傷等疾病的病患都可以觀察到<sup>21-23</sup>。

一個大型的系統性文獻回顧統合分析了11個隨機分配對照試驗，結果顯示出：使用微量元素與抗氧化物的補充整體而言可以顯著降

低死亡率(RR = 0.65 [95%信賴區間(CI): 0.44 – 0.97])，這樣的好處主要來自於靜脈注射給予的抗氧化物(RR = 0.56 [95% CI: 0.34 – 0.92])，而唯一一個使用腸道營養給予抗氧化物(維生素A、C、E)的研究則未顯示出對存活率的好處；若將這些研究中有使用硒元素(selenium)補充的研究獨立出來分析可以發現死亡率有降低的趨勢(RR = 0.59 [95% CI: 0.32 – 1.08])，且好處隨硒的用量增加，而若沒有使用硒元素補充的研究則在死亡率上沒有顯現明顯差異<sup>24</sup>。

另一個在德國11個加護病房所做的前瞻性隨機分配對照試驗收錄了249名全身性發炎反應(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、敗血症(sepsis)或敗血性休克(septic shock)的病患，實驗組每天給予靜脈注射1000  $\mu$ g的硒元素，持續14天，以實際治療分析法(per-protocol analysis, PP analysis)來看第28天死亡率，則實驗組為42.4%，與對照組的56.7%相較顯著較低(OR = 0.56 [95% CI: 0.32 – 1.00])；對於死亡率的好處主要是出現在如敗血性休克、瀰漫性血管內凝血、多重器官衰竭、APACHE III分數 $\geq$ 102等病人，顯示越嚴重的病人使用硒元素補充的效果越佳<sup>25</sup>。

### 抗發炎性免疫調節營養在急性呼吸窘迫症候群病人的作用

急性呼吸窘迫症候群這類發炎性疾病的特徵就是發炎性細胞激素的大量產生且不受控制，許多細胞與動物實驗及一些臨床觀察的結果均顯示EPA、DHA、GLA這些脂質的營養補充有免疫調節作用，亦有研究顯示抗氧化物與硒對重症病人的好處，一些富含EPA、DHA、GLA及抗氧化物質的營養商業配方就應運而生，有關抗發炎性免疫調節營養在急性呼吸窘迫症候群的研究也多用這些商業配方<sup>6,26-28</sup>。

#### 一、重要的動物實驗

基於一些觀察性研究與細胞實驗的基礎，早在1990年代就有學者嘗試著以動物實驗映證抗發炎性免疫調節營養在急性呼吸窘迫症候群的好處。Murray等給豬靜脈注射大腸桿菌

的內毒素引發急性肺損傷，發現先前有餵食添加EPA或EPA+GLA的飲食的豬，其血中氧氣分壓、氧氣輸送、心臟輸出指數等均比較好，血中TxB<sub>2</sub>濃度與肺血管阻力上升的幅度亦較輕微<sup>29</sup>。Mancuso等則以靜脈注射沙門氏桿菌內毒素的大鼠做了兩個前瞻性、雙盲、隨機分配對照試驗，提供了直接的證據印證食用魚油與琉璃苣油可以減輕內毒素所導致的肺部發炎反應<sup>30,31</sup>。近年來以內毒素引發急性肺損傷的小鼠模式，也證實了靜脈輸注富含ω-3脂肪酸的脂肪乳劑可以減輕肺部發炎反應<sup>32</sup>，甚至內生性的ω-3脂肪酸亦有類似的作用<sup>6</sup>。

## 二、重要的臨床試驗

十幾年來，已經有多個隨機控制試驗研究在急性呼吸窘迫症候群的病人使用富含EPA、DHA、GLA及抗氧化物質的營養商業配方對預後的影響(表一)<sup>26-28,33-35</sup>。

最早的一篇研究報告是由Gadek等學者於1999年發表在Critical Care Medicine<sup>26</sup>。對照組接受一般的高脂低醣均衡管灌飲食；實驗組接受相同熱量(isocaloric)、相同蛋白質濃度(isonitrogenous)的均衡管灌飲食，與對照組的差別只在於不同的脂肪組成與較高的抗氧化物質與維生素含量(如表一所示)<sup>26</sup>。兩組都接受持續性的管灌，事後分析顯示兩組所接受的熱量與蛋白質含量等並無顯著差異，因此研究結果應可視為脂肪組成、抗氧化物質與維生素之效應<sup>26</sup>。與對照組相比，實驗組於第四天、第七天所收集的支氣管肺泡沖洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)有顯著較低的發炎細胞數，氧合狀況亦較佳；雖然死亡率與總住院天數並沒有顯著的差異，但是實驗組的呼吸器使用天數、加護病房停留天數與新器官衰竭數均顯著比對照組少<sup>26</sup>。這裡必須特別注意到：由於急性呼吸窘迫症候群在機械通氣使用低潮氣容積的肺保護性策略是在2000年大型研究發表後才逐漸受到重視<sup>8</sup>，因此這個研究並沒有在呼吸器的策略上多作著墨。研究人員將臨床檢體做進一步的分析，顯示這種腸道營養配方能避免氧化壓力持續造成脂質過氧化等氧化傷害<sup>36</sup>。此

表一：有關抗發炎性免疫調節腸道營養在急性呼吸窘迫症候群病患的應用之重要臨床研究

作者, 年	實驗設計	研究地點	病患族群	收案數 / 最後納入分析病人數 (實驗組 v.s. 對照組)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 (P < 0.05)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 (P < 0.05)
Gadek, 1999 <sup>26</sup>	多中心 前瞻性 雙盲 隨機分配 對照試驗	美國5家教學醫院的加護病房	中度與重度的急性呼吸窘迫症候群	146 / 98	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 but > 100	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300
Singer, 2006 <sup>27</sup>	單中心 前瞻性 開放式 隨機分配 對照試驗	以色列1家醫學中心的一般加護病房	急性呼吸窘迫症候群	100 / 95	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300
Pontes-Arruda, 2006 <sup>28</sup>	多中心 前瞻性 雙盲 隨機分配 對照試驗	巴西3家第三級醫院的加護病房	嚴重敗血症或敗血性休克且合併中度與重度的急性呼吸窘迫症候群	165 / 103	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300
Grau-Carmona, 2011 <sup>33</sup>	多中心 前瞻性 開放式 隨機分配 對照試驗	西班牙11個加護病房	敗血症且使用侵襲性機械通氣	160 / 132	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 (P < 0.05)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300
Stapleton, 2011 <sup>34</sup>	多中心 前瞻性 雙盲 隨機分配 對照試驗	北美5家醫學中心的加護病房	急性呼吸窘迫症候群	90 / 89	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300
Rice, 2011 <sup>35</sup>	多中心 前瞻性 雙盲 隨機分配 對照試驗	美國44家醫院的加護病房	急性呼吸窘迫症候群且使用侵襲性機械通氣	272 / 272	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300

表一：續

作者，年	Gadek, 1999 <sup>26</sup>	Singer, 2006 <sup>27</sup>	Pontes-Arruda, 2006 <sup>28</sup>	Grau-Carmona, 2011 <sup>33</sup>	Stapleton, 2011 <sup>34</sup>	Rice, 2011 <sup>35</sup>
實驗組營養品組成	富含抗發炎性脂肪酸(ω-3魚油與琉璃苣油)與抗氧化物質的高脂低醣管灌飲食	富含抗發炎性脂肪酸(ω-3魚油與琉璃苣油)與抗氧化物質的高脂低醣管灌飲食	富含抗發炎性脂肪酸(ω-3魚油與琉璃苣油)與抗氧化物質的高脂低醣管灌飲食	富含抗發炎性脂肪酸(ω-3魚油與琉璃苣油)與抗氧化物質的高脂低醣管灌飲食	魚油(總計每天會補充9.75 g EPA與6.75 g DHA)	n-3營養補充(總計每天會補充6.84 g EPA、3.40 g DHA與5.92 g GLA；並富含維生素C、維生素E、β胡蘿蔔素、鋅、硒、左旋肉鹼與牛磺酸等)
對照組營養品組成	高脂低醣管灌飲食	高脂低醣管灌飲食	高脂低醣管灌飲食	一般均衡管灌飲食	生理食鹽水	對照營養補充(無EPA、DHA或GLA；所含的維生素C、E、β胡蘿蔔素、鋅、硒、左旋肉鹼與牛磺酸等均遠較實驗組的少)
實驗組與對照組營養品組成比較	相同熱量 相當的蛋白質攝取	相同熱量 相當的蛋白質攝取	相同熱量 相當的蛋白質攝取	相同熱量 相當的蛋白質攝取	實驗組有較多的熱量 攝取 相當的蛋白質攝取	相當的熱量攝取 實驗組有較少的蛋白質攝取
管灌方式	混於腸道營養配方中持續性灌食	混於腸道營養配方中持續性灌食	混於腸道營養配方中持續性灌食	混於腸道營養配方中持續性灌食	在原本的腸道或靜脈營養支持之外，以批式灌食法額外給予	在原本持續性灌食腸道營養之外，以批式灌食法額外給予
呼吸器策略	依病人調整，並未注意低潮氣容積、適當的吐氣未陽壓等因素	肺保護性策略(低潮氣容積、適當的吐氣未陽壓)	遵循敗血症生存救戰守則	遵循戰勝敗血症臨床指引與急性呼吸窘迫症候群網絡的呼吸器策略	急性呼吸窘迫症候群網絡的低潮氣容積呼吸器策略	急性呼吸窘迫症候群網絡的肺保護性呼吸器策略與保守性輸液處理血行動力學的原則
結果						
氧合狀況	實驗組氧合狀況較佳	實驗組氧合狀況較佳	實驗組氧合狀況較佳	無顯著差異	無顯著差異	無顯著差異
死亡率	無顯著差異	存活曲線並無顯著差異	實驗組第28天死亡率較低	無顯著差異	無顯著差異	無顯著差異
呼吸器使用時間	實驗組呼吸器使用天數較少	無顯著差異	實驗組無使用呼吸器的天數較多	無顯著差異	無顯著差異	無顯著差異
加護病房停留天數	實驗組加護病房停留天數較少	無顯著差異	實驗組非於加護病房停留的住院天數較多	實驗組加護病房停留天數較少	無顯著差異	無顯著差異
新的器官衰竭	實驗組新器官衰竭比率較低	實驗組新器官衰竭比率較低	實驗組新器官衰竭比率較低	無顯著差異	MODS分數無顯著差異	無顯著差異

外，其中一個研究中心把他們的67個病例做進一步的分析，發現實驗組的BALF中有顯著較低的ceruloplasmin濃度與IL-8濃度，而BALF中的總蛋白質量、嗜中性白血球數、LTB<sub>4</sub>濃度等亦有稍微比對照組較低的趨勢<sup>37</sup>。由於這個研究結果<sup>26</sup>，歐洲靜脈與腸道營養學會(ESPEN)於2006年一月所發布的重症腸道營養指引中即建議在(中度或重度)急性呼吸窘迫症的病人應使用富含 $\omega$ -3脂肪酸與抗氧化物質的腸道營養<sup>38</sup>。

第二個重要的研究是由以色列的Singer等學者於2006年發表在Critical Care Medicine<sup>27</sup>。這個研究使用與之前的研究<sup>26</sup>相同的管灌飲食。由於在2002-2003年進行的，因此呼吸器的調整均有特別注意肺保護性策略。與對照組相比，實驗組於第四天、第七天的氧合狀況較佳，不過到第14天則無顯著差異；肺部靜態順應性從第一天到第七天也有顯著改善；整體而言，兩組的呼吸器使用時數、加護病房停留時數與住院時數並無顯著差異<sup>27</sup>。文中雖未提及死亡率，若依據美國重症醫學會(SCCM)和美國靜脈與腸道營養學會(ASPEN)所發佈的指引中所呈現的數據：實驗組第28天的死亡率為 $14/46 = 30\%$ ，對照組的則為 $26/49 = 53\%$  ( $p \leq 0.05$ )<sup>39,40</sup>。若用Kaplan-Meier存活曲線來分析存活率，在31天附近兩組的曲線差距最大，不過到51天以後兩組的存活曲線就幾乎分不開了，到60天時兩組的死亡率均在七成以上，總體而言兩組的存活曲線並無顯著差異<sup>27</sup>。

同年在Critical Care Medicine上Pontes-Arruda等學者發表的試驗收錄了165名有接受機械通氣的嚴重敗血症或敗血性休克的病人，由於納入條件包括「PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>值小於200而需要機械通氣」，因此研究族群可視為「嚴重敗血症或敗血性休克且合併有中度或重度急性呼吸窘迫症候群的病人」<sup>28</sup>。管灌成份及方法與前面的兩個研究<sup>26,27</sup>相仿。實驗組於第4天、第七天的氧合狀況(以PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>值評估)均顯著較對照組佳，這同時也反映在對FiO<sub>2</sub>與PEEP的需求上；實驗組在28天內未使用呼吸器的天數、在28天內未於加護病房停留的住院天數均顯著較對照組多，產生新器官衰竭的比率也顯著較低；最重

要的是實驗組在第28天死亡率為33%，與對照組的52%相比，有顯著的降低(RR = 0.63 [95% CI: 0.39 – 1.00])，若使用Kaplan-Meier存活曲線來分析亦顯示實驗組有顯著較佳的存活率( $p = 0.037$ )；要減少一名患者在第28天前死亡所需要治療的人數為5(95% CI: 3 – 319)人<sup>28</sup>。

基於前面的三個研究<sup>26-28</sup>(如表一所示)，在美國重症醫學會(SCCM)和美國靜脈與腸道營養學會(ASPEN)於2009年發布的成年重症病患營養支持的評估與供給指引中，建議對急性呼吸窘迫症的病人必須供給富含抗發炎性脂肪酸(亦即 $\omega$ -3魚油與琉璃苣油)與抗氧化物質的腸道營養，其建議等級為A<sup>39,40</sup>。

在2008年，Pontes-Arruda等學者針對這個議題做了一個統合分析(meta-analysis)，整合這三個研究<sup>26-28</sup>的結果做進一步的分析<sup>41</sup>。在無使用呼吸器的天數(28-day ventilator-free days)、非於加護病房停留的住院天數(28-day ICU-free days)方面，如同前面所述，Gadek等的研究<sup>26</sup>與Pontes-Arruda等的研究<sup>28</sup>顯示實驗組有較佳的表現，但Singer等的研究<sup>27</sup>則顯示兩組間沒有顯著差異；雖然這篇統合分析的作者認為研究間無顯著的異質性，不過其實是有臨界顯著的中度異質性(檢定值分別是 $\chi^2 = 5.67$ ,  $p = 0.06$ ,  $I^2 = 64.7\%$ ； $\chi^2 = 4.96$ ,  $p = 0.08$ ,  $I^2 = 59.7\%$ )；結合三個研究的數據顯示實驗組於28天中無使用呼吸器的天數與非於加護病房停留的住院天數均有顯著較佳的表現<sup>41</sup>。在產生新器官衰竭的比率方面，由於Singer等的研究<sup>27</sup>並未評估新器官衰竭的產生，結合另外兩個研究結果分析可發現實驗組產生新器官衰竭的機會顯著較低(OR = 0.17 [95% CI: 0.08 – 0.34])，兩個研究並無顯著異質性存在( $\chi^2 = 0.34$ ,  $p = 0.56$ ,  $I^2 = 0.0\%$ )<sup>41</sup>。此外，綜合三個研究的資料顯示實驗組於第四天、第七天的氧合狀況(以PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>值評估)、對FiO<sub>2</sub>的需求與潮氣容積(tidal volume)均顯著較對照組佳，而在對PEEP的需求上則有較佳的趨勢<sup>41</sup>。而在最重要的結果—死亡率方面，這篇統合分析為了避免掉之前三個研究報告中大多使用實際治療分析法(PP analysis)所可能導致的謬誤，作者特別將原始

報告資料重新以立意治療分析 (ITT analysis) 來分析第 28 天的死亡率，發現若以固定效果模型 (fixed-effect model) 來結合資料則實驗組的勝算比 (OR) 為 0.51 (95% CI: 0.33 – 0.79)，而相對危險性 (relative risk, RR) 為 0.66 (95% CI: 0.50 – 0.87)，若以較保守的隨機效果模型 (random-effect model) 來結合資料，亦獲得相同的結論；各研究間並無顯著的異質性存在 ( $\chi^2 = 2.12$ ,  $p = 0.35$ ,  $I^2 = 5.8\%$ )<sup>41</sup>。不過其實在這裡我們不難發現：在 Gadek 等的研究<sup>26</sup>並未看到兩組間死亡率的顯著差別，而在 Singer 等的研究<sup>27</sup>與 Pontes-Arruda 等的研究<sup>28</sup>中，實驗組確實可以降低 28 天的死亡率，但是如果把追蹤觀察期延長，Singer 等的研究<sup>27</sup>顯示兩組的存活率就沒有明顯差別了。雖然 Pontes-Arruda 等學者認為或許這樣的營養供給主要在調節發炎反應，因而對於因為嚴重敗血症或敗血性休克且合併有中度或重度急性呼吸窘迫症候群的病人可以達到顯著降低死亡率的效果<sup>28</sup>，然而由於其研究並未追蹤到 28 天以後，因此無法確切知道這樣的治療對於病人第 60 天的存活率，甚至是一年的存活率是否有會顯著改善效果。

然而「使用富含抗發炎性脂肪酸與抗氧化物的腸道營養可改善急性呼吸窘迫症病人的預後」這個美夢自 2011 年開始受到質疑。2011 年在 *Clinical Nutrition* 上 Grau-Carmona 等學者發表的研究中實驗組與之前的研究一樣，是使用一個富含抗發炎性脂肪酸 ( $\omega$ -3 魚油與琉璃苣油) 與抗氧化物質的高脂低醣管灌飲食，不過對照組則是使用一般均衡管灌飲食 (三大營養素占總熱量的比例：脂肪 30.10%、蛋白質 15.92%、醣類 53.98%)，雖然蛋白質含量與實驗組相當但這個營養素組成與之前研究的對照組所使用的高脂低醣管灌飲食有明顯的差異<sup>33</sup>。此研究強調在臨床照護方面是遵循戰勝敗血症臨床指引 (Surviving Sepsis Campaign Guidelines) 與急性呼吸窘迫症候群網絡 (ARDS Network) 的呼吸器策略<sup>33</sup>。由於期中分析顯示需要超過 3200 個病患才能達到足夠的檢力，所以研究基於成本考量被提早終止，也因此兩組在各項結果的指標 (包括：產生新器官衰竭的比率、氧合狀況、院內

感染發生率、死亡率、呼吸器使用天數) 均沒有顯著的差異，只有在加護病房停留天數方面，實驗組有顯著較低的天數<sup>33</sup>。值得注意的是，這個研究所收錄的病人收案時的狀況 (以病情嚴重度、氧合狀態、器官衰竭數等來看) 並沒有比之前的研究所收錄的病人還好，但是在死亡率方面卻比之前的研究好 (本研究兩組的 28 天死亡率均低於 18%，前面的研究最好也只到 28%)，這或許跟重症照護水準隨時代進步有關<sup>42</sup>，不過真正原因仍有待進一步探討。然而由於兩組研究對象之死亡率均不高，實驗組要有比對照組更好的結果，當然就很困難。另外，這個研究選用了一般均衡管灌飲食做對照組，使得研究不單純只是探討脂肪組成、抗氧化物質與維生素之效果，而是加上了三大營養素組成等因素進去，所以做結論時需特別小心。

在 2011 年，在 *Critical Care Medicine* 上 Stapleton 等學者發表的研究由於想純粹探討魚油的效果，且為了避免管灌飲食消化吸收不良導致魚油補充量沒有達到預期，因此採用額外補充的方式給予：實驗組每六小時經由管灌給予 7.5 mL 的魚油，而對照組則給予等量的生理食鹽水<sup>34</sup>。於第 0、4、8 天收集 BALF 分析發現無論在 IL-8 濃度、IL-6 濃度、嗜中性球趨化蛋白 -1 或多形核細胞的量等方面兩組均無顯著差異。臨床結果部分，無論在氧合狀態、住院中死亡率 (實驗組為 22.0%，對照組為 20.4%)、60 天死亡率、總住院天數、無使用呼吸器的天數、非於加護病房停留的住院天數或多器官功能障礙分數等方面，兩組均沒有顯著差異<sup>34</sup>。基於這個研究的結果，最前面三個研究<sup>26-28</sup>使用特製的免疫調節管灌飲食對病人的好處或許是來自於魚油以外的物質 (琉璃苣油與抗氧化物質等) 或是魚油與這些物質的交互作用，又或許是由於對照組所用的高脂低醣對病人有不好的影響<sup>34</sup>。當然，這個研究使用的批式灌食法 (bolus feeding) 及其所收錄的病人族群 (大多是創傷病人) 等因素也可能是造成魚油補充沒有顯著效果的因素<sup>34</sup>。不過，最有可能的原因還是在於整體照護的進步，使急性呼吸窘迫症病人的發炎反應與預後改善許多<sup>42</sup>，在這種狀況



下，魚油的效果恐怕就顯現不出來，或是需要極大的病例量才能顯現其影響<sup>34</sup>。

在2011年底，在Journal of American Medical Association上Rice等學者發表了美國國家衛生研究院(NIH NHLBI ARDS Clinical Trial Network)所主導的OMEGA study之結果<sup>35</sup>。爲了避免管灌飲食消化吸收不良導致免疫調節營養補充物質的補充量沒有達到預期，採用批式灌食法(bolus feeding)額外給予補充：實驗組每天兩次由管灌給予120 mL的n-3營養補充，總計每天會補充6.84 g EPA、3.40 g DHA與5.92 g GLA，每天補充的三大營養素有44.6 g脂質、3.8 g蛋白質與4.2 g醣類，共計480 kcal；對照組則給予等量的對照營養補充，無EPA、DHA或GLA，每天補充的三大營養素有22 g脂質、20 g蛋白質與51.8 g醣類，共計474 kcal<sup>35</sup>。管灌飲食均由其醫師選擇一般管灌飲食，並依既定標準調整持續性灌食速度；臨床照護上依循急性呼吸窘迫症候群網絡的肺保護性呼吸器策略與保守性輸液處理血行動力學的原則，且依據既定的胰島素策略將血糖嚴格控制在80 ~ 150 mg/dL<sup>35</sup>。由於在第一次內部分析時顯示n-3營養補充幾乎不可能會有正面效果而被提早結束<sup>35</sup>。分析顯示兩組在氧合狀況、呼吸器吐氣末陽壓需求、新感染發生率、呼吸器相關肺炎發生率等方面均無顯著差異；然而，實驗組在無使用呼吸器的天數、非於加護病房停留的住院天數或無循環、凝血、肝、腎功能障礙的天數等方面均顯著比對照組低，但發生腹瀉的比率較對照組高；在校正疾病嚴重度後的60天死亡率方面，實驗組(25.1% [95% CI: 9.2% – 41.0%])與對照組(17.6% [95% CI: 3.3% – 31.9%])並沒有顯著差異<sup>35</sup>。與最前面三個研究<sup>26-28</sup>相比，以批式灌食法或許會減少營養補充的吸收，這在研究結果中實驗組有較高的腹瀉比例可一窺端倪<sup>43</sup>，不過作者強調並無脂肪痢的狀況，且血漿中EPA和DHA濃度也證實吸收狀況良好；然而，雖然實驗組血漿中EPA和DHA濃度有明顯上升，但AA濃度並未顯著降低，亦映證了早期研究顯示雖然灌食魚油可提升EPA和DHA濃度且降低AA濃度<sup>44</sup>，但批式灌食產生效果的速度(需數

週)較連續性灌食的(僅需數日)還慢<sup>45-47</sup>，也因此有學者質疑這個研究所用的批式灌食法可能減少這樣營養補充的效果<sup>48</sup>；當然，也可能是因爲最前面那三個研究<sup>26-28</sup>中的對照組使用富含促進發炎脂質的高脂低醣，使對照組有較差的預後而造成實驗組治療效果顯著較佳的假象<sup>35</sup>；換個角度來看，由於重症的病人是處於嚴重異化代謝狀態(catabolic state)，適度的蛋白質補充不但是必須的<sup>49</sup>，也與病人的預後息息相關<sup>50</sup>，然而這個研究的實驗組所接受的營養補充所含的蛋白質遠較對照組的少，這或許會實驗組的預後有不好的影響<sup>43</sup>；不過，其實不難看到在這個研究中，雖然病人的疾病嚴重度沒有比較輕，但是死亡率比早期的研究還低，顯示整體照護品質的進步，再加上呼吸器使用時間的縮短，使許多治療的效果尚未顯現出來，因此可以合理推論在這種狀況下，免疫調節營養的效果恐怕就顯現不出來<sup>35</sup>。

## 結論

由實證醫學的角度來看，目前並無法定論抗發炎性脂肪酸與抗氧化物質等免疫調節管灌營養補充在急性呼吸窘迫症病人的角色。急性呼吸窘迫症在諸多研究學者的努力下，改善了許多的照護技術(如：低潮氣容積的肺保護性策略<sup>8</sup>、適當的吐氣末陽壓<sup>9</sup>、……等)，近年來其死亡率有明顯下降的趨勢<sup>4</sup>，也因此任何治療策略要在這樣好的成就上錦上添花並不容易。

先前的研究顯示富含抗發炎性脂肪酸與抗氧化物質的免疫調節管灌營養補充對於急性呼吸窘迫症的病人並無顯著的害處，而若以連續性管灌的方式給予，幾個大型研究亦未發現有顯著的副作用。然而，近期的幾個研究顯示這類的營養補充對於改善臨床預後並無明顯效果。由於這樣的營養配方往往所費不貲，是否應該在臨床上常規地使用於急性呼吸窘迫症的病人仍有爭議。我們期待未來有更完善的大規模研究，找出能改善急性呼吸窘迫症病人預後的營養補充，或是找出免疫調節營養最有效的病人族群、使用時機點、使用時間長短與最適當的劑量。

## 參考文獻

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
- ARDS\_Definition\_Task\_Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1573-82.
- Dushianthan A, Grocott MP, Postle AD, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J* 2011; 87: 612-22.
- Martin JM, Stapleton RD. Omega-3 fatty acids in critical illness. *Nutr Rev* 2010; 68: 531-41.
- Stapleton RD, Martin JM, Mayer K. Fish oil in critical illness: mechanisms and clinical applications. *Crit Care Clin* 2010; 26: 501-14, ix.
- Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 220-7.
- ARDS\_Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.
- Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 865-73.
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-16.
- Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest* 2009; 136: 1631-43.
- Spragg RG, Bernard GR, Checkley W, et al. Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1121-7.
- Bulger EM, Maier RV. Lipid mediators in the pathophysiology of critical illness. *Crit Care Med* 2000; 28: N27-36.
- Barham JB, Edens MB, Fonteh AN, et al. Addition of eicosapentaenoic acid to gamma-linolenic acid-supplemented diets prevents serum arachidonic acid accumulation in humans. *J Nutr* 2000; 130: 1925-31.
- Lee TH, Hoover RL, Williams JD, et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985; 312: 1217-24.
- Ott J, Hiesgen C, Mayer K. Lipids in critical care medicine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011; 85: 267-73.
- Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 79: 101-8.
- Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ. NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: L84-9.
- Calder PC. Rationale and use of n-3 fatty acids in artificial nutrition. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 565-73.
- Johnson MM, Swan DD, Surette ME, et al. Dietary supplementation with gamma-linolenic acid alters fatty acid content and eicosanoid production in healthy humans. *J Nutr* 1997; 127: 1435-44.
- Goodyear-Bruch C, Pierce JD. Oxidative stress in critically ill patients. *Am J Crit Care* 2002; 11: 543-51; quiz 52-3.
- Berger MM. Antioxidant micronutrients in major trauma and burns: evidence and practice. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 438-49.
- Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, et al. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 180-5.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005; 31: 327-37.
- Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 118-26.
- Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27: 1409-20.
- 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. *Crit Care Med* 2006; 34: 1033-8.
- Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2325-33.
- Murray MJ, Kumar M, Gregory TJ, et al. Select dietary fatty acids attenuate cardiopulmonary dysfunction during acute lung injury in pigs. *Am J Physiol* 1995; 269: H2090-9.
- Mancuso P, Whelan J, DeMichele SJ, et al. Effects of eicosapentaenoic and gamma-linolenic acid on lung permeability and alveolar macrophage eicosanoid synthesis in endotoxic rats. *Crit Care Med* 1997; 25: 523-32.
- Mancuso P, Whelan J, DeMichele SJ, et al. Dietary fish oil and fish and borage oil suppress intrapulmonary proinflammatory eicosanoid biosynthesis and attenuate pulmonary neutrophil accumulation in endotoxic rats. *Crit Care Med* 1997; 25: 1198-206.

32. Schaefer MB, Ott J, Mohr A, et al. Immunomodulation by n-3- versus n-6-rich lipid emulsions in murine acute lung injury--role of platelet-activating factor receptor. *Crit Care Med* 2007; 35: 544-54.
33. Grau-Carmona T, Moran-Garcia V, Garcia-de-Lorenzo A, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011; 30: 578-84.
34. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, et al. A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39: 1655-62.
35. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306: 1574-81.
36. Nelson JL, DeMichele SJ, Pacht ER, Wennberg AK. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 98-104.
37. Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31: 491-500.
38. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210-23.
39. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, 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.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 277-316.
40. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med* 2009; 37: 1757-61.
41. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, Singer P. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 596-605.
42. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 59-66.
43. Felbinger TW, Weigand MA, Mayer K. Supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2012; 307: 144; author reply 5-6.
44. Ling PR, Boyce P, Bistrian BR. Role of arachidonic acid in the regulation of the inflammatory response in TNF-alpha-treated rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 268-75.
45. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 265-71.
46. Cao J, Schwichtenberg KA, Hanson NQ, Tsai MY. Incorporation and clearance of omega-3 fatty acids in erythrocyte membranes and plasma phospholipids. *Clin Chem* 2006; 52: 2265-72.
47. 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. *Ann Surg* 1996; 223: 316-33.
48. Bistrian BR. Supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2012; 307: 144-5; author reply 5-6.
49. Ishibashi N, Plank LD, Sando K, Hill GL. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med* 1998; 26: 1529-35.
50. Alberda C, Gramlich L, Jones N, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1728-37.

# Anti-inflammatory Immuno-modulating Enteral Nutrition in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome

Huang-Chi Chen<sup>1</sup>, Pei-Chien Tsai<sup>2</sup>, Ming-Ju Tsai<sup>3,4</sup>, Mei-Hsuan Lee<sup>1</sup>,  
Jong-Rung Tsai<sup>2,3,5</sup>, and Chau-Chyun Sheu<sup>3,6</sup>

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital, Kaohsiung Medical University;*

<sup>2</sup>*Respiratory Therapy Team, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,*

<sup>3</sup>*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University;*

<sup>4</sup>*Graduate Institute of Medicine, <sup>5</sup>Faculty of Respiratory Therapy, <sup>6</sup>Faculty of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University*

Acute respiratory distress syndrome (ARDS), as well as acute lung injury (ALI), is an acute and diffuse inflammatory disorder of the lung. Clinically, it is characterized by rapid-developing bilateral pulmonary infiltration with acute hypoxemic respiratory failure. In 2012, the Berlin definition re-defined ARDS to include the whole spectrum of ALI and classified ARDS into mild, moderate and severe diseases by PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Omega-3 fatty acids, including eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), and a special omega-6 fatty acid called  $\gamma$ -linolenic acid (GLA) have been demonstrated to modulate immune responses and may be implicated in inflammatory disorders like ARDS. Herein, we review important clinical studies and discuss their study designs and results. Earlier studies including a meta-analysis have demonstrated that enteral nutrition enriched in anti-inflammatory fatty acids (EPA, DHA, and GLA) and antioxidants improved oxygenation status, required level of ventilator support, mortality, ventilator-free day, intensive care unit-free day, and rate of developing new organ failure. However, recent studies using different study designs, regimens, and control groups failed to show significant benefits. The futility in recent trials may be attributed to different study design. However, the improved ARDS outcomes related to recent advances in critical care may also play a role in blunting the effects of the immuno-modulating enteral nutrition. Although these immuno-modulating regimens are generally safe, recent studies showed these expensive regimens provide no significant benefit in clinical prognosis. Therefore, further large studies are needed to clarify their clinical utility. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 95-106)