

## 妇科微创理念及腹腔镜手术发展的历史回顾 (一)

刘彦 刘海防

21世纪是微创手术治疗的年代,腹腔镜做为微创手术的工具,是内窥镜中用途最为广泛的一种窥镜,在手术治疗领域中正引领着微创治疗理念深入人心。虽然腹腔镜手术对当今的每一位妇科医生来说已是尽人皆知的一项技术,但它所代表的微创理念起源及发展历程可以追溯到公元前两千多年。数千年来,人类探索自身秘密的愿望促进了内窥镜技术的开发和使用。

纵观医学发展的历史,随无创、微创理念产生的内窥镜技术经历了三个重要阶段<sup>[1]</sup>。

### 一、窥镜的起源

用“镜子”窥视人体腔穴的概念出现在公元前1047年至912年,人们利用反射自然光线来观察外阴。公元前460年至377年,被称为西方医学鼻祖的希波克拉底时代,窥探人体体腔及内脏的渴望使希波克拉底对使用直肠镜窥视直肠的“手术过程”进行了第一次描述。人们在美索不达米亚(Mesopotamia)地区发现了一种可能来自天然植物的管状“器械”(siphopherot),当时的医生用其窥视阴道,观察来自子宫或阴道的出血。在公元前70年海啸埋葬的意大利庞贝古城废墟中,发现了窥阴器(Vaginal specula)和其他管状种类的“窥镜”器械。

此后的几个世纪,许多医生和艺术家对原始的窥器进行了重新制造与改良,制成了接近现代使用的内窥镜(而不是镜),此窥器不再是简单的管状“器械”,而是由符合人体体腔形状的各种部件组成的“器械”,用镜子反射的自然光或烛光作为光源。直到16世纪,Leonardo da Vinci(1519年)、Aranzi(1587年)和Porta(1589年)等人发现、描述并实践让烛光通过一种特制的玻璃管,将烛光聚焦用于窥视鼻腔,Aranzi命名该装置为camera obscura。

真正意义上的现代内窥镜开始于1806年,Bozzini<sup>[2]</sup>发明了一种导光体用来反射烛光,将烛光导入一个类似花瓶样的管状器械。通过这个装置,医生首次用来观察活体动物的体腔,并用其观察到宫颈。此时人们才开始认识到,通过管状器械的照明光源是内窥镜不可缺少的一部分(图1)。

原始的煤油灯和烛光灯用于内窥镜照明,使人们窥探自身体腔的愿望受到限制,不能清晰的观察到体内结构。人们对自身解剖结构的无知以及大量疾病需要治疗,“切开”就

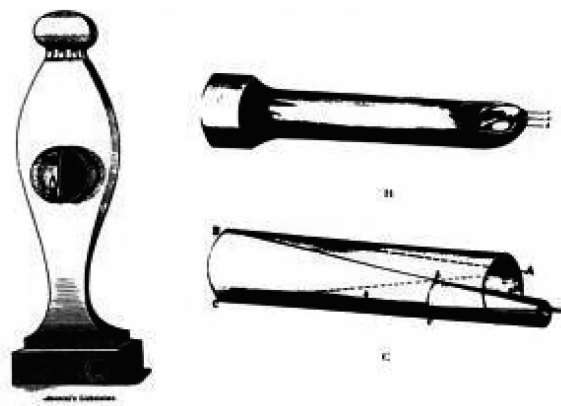


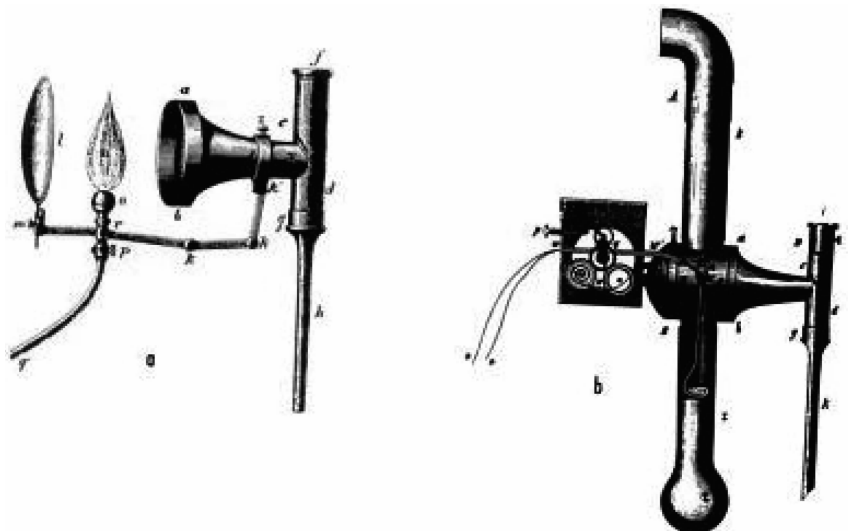
图1 Bozzini发明的可导光的内窥镜器械

成为必然。对人体大体解剖的探索在18世纪初发生了突破性进展,通过讲座和示教,人体解剖和手术被广泛用于教学和培训手术医生,从此切开机体的手术成为治疗疾病的主要方式。尽管如此,人们仍没有放弃对内窥“镜”的热情和对非切开手术治疗疾病的探索。

19世纪初,不仅是医学上需要,大量民用需要的管状望远镜应运而生。Desormeaux和Stein分别在1843年和1874年,通过一种没有镜头的管状“镜”,以烛光为光源,观察到了膀胱的内部结构,Stein还在法兰克福介绍了带有照相装置的内镜系统(图2、图3)。

结束烛光照明时代,需要感谢电灯的发明者——爱迪生。1879年,Nitze<sup>[3]</sup>发明了光学膀胱镜(图4),并将最初使用的头戴的铂金照明装置改换成爱迪生的电灯泡。之后,又发明了将小灯泡安装在镜体远端的膀胱镜。医生用这种新型的膀胱镜定位膀胱内结石,并且在镜下取出结石,避免了切开腹壁,开创了非手术治疗的年代。

回顾长达数千年的窥镜发展史,它实际反映的是先驱们对无创伤治疗、微创治疗疾病理念的一种追求,我们有感于前辈们在认识自体本身的漫长岁月中,人们首先想到的是经自然腔道,而非切开损伤机体。这种“顺其自然”的理念以及对人体和生命的敬畏仍为今天所乐道。我们更能深刻感受到医学干预给机体带来比原有疾病本身的自然过程更大的损伤时对患者和对医生的意义。



左：照明装置

右：照相装置

图2 1874年Stein发明的有照相装置的内窥镜

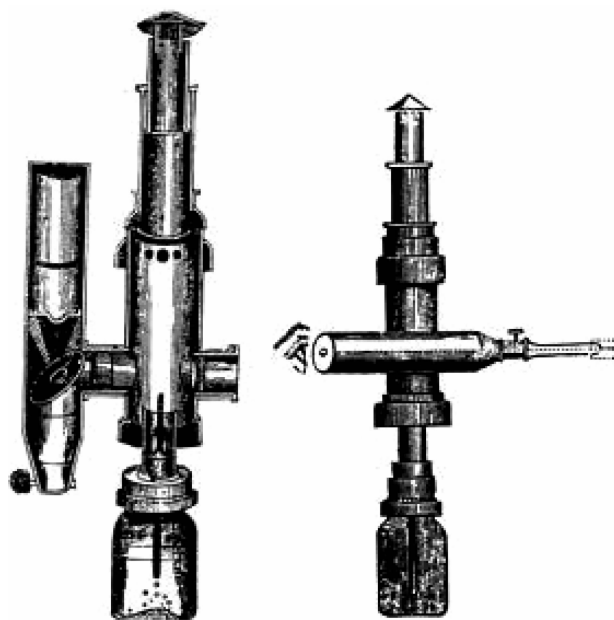


图3 Desormeaux发明的“陶瓷”内镜

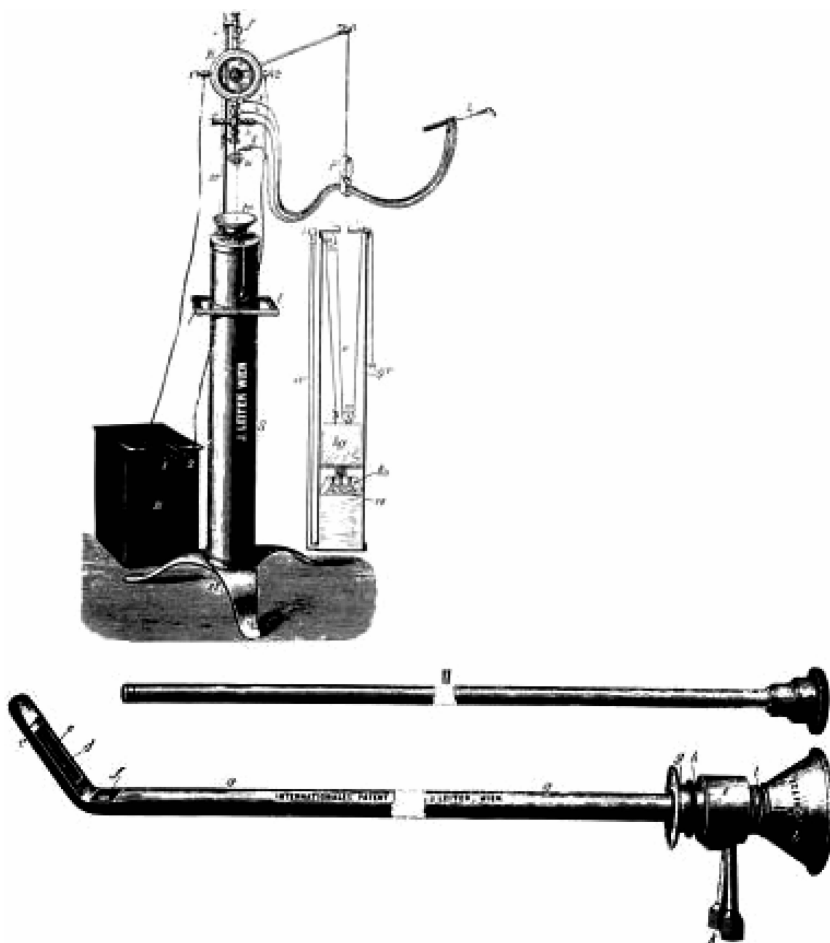


图4 Nitze 发明的第一个有电源的膀胱镜

#### 参 考 文 献

- [1] Operative gynecologic endoscopy Joseph S. Sanfilippo, MD & Ranald L. Levine, MD Louisville, KY 40292 USA
- [2] Bozzini P. Der Lichtleiter oder Beschreibung einer einfachen Vorrichtung und ihrer Anwendung zur Erleuchtung in-

nere Hohlen und Zwischenraume des lebenden animalischen Körpers. Weimar: Landes Industrie, Comptoir; 1807

- [3] Nitze M. Über eine neue Beleuchtungsmethode der Hohlen des menschlichen Körpers. Wien Med Presse. 1879, 20: 251.

(收稿日期: 2011-08-30)

(本文编辑: 黄梅芳)

编者按: MedReviews, LLC 与南方医科大学南方医院于2011年2月共同签署合作协议, 授权南方医科大学南方医院拥有其旗下杂志 *Reviews in Obstetrics and Gynecology* 中所刊文章中文版权, 英文文章版权仍归 MedReviews 所有。

## ω-3 脂肪酸与妊娠

Jaclyn M. Coletta, MD,<sup>1</sup> Stacey J. Bell, DSc, RD,<sup>2</sup> Ashley S. Roman, MD, MPH<sup>3</sup>

1. Fellow, Maternal Fetal Medicine, Columbia University Medical Center, New York, NY; 2. Nutritional Consultant, Boston, MA; 3. Clinical Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY

1 纽约州纽约市, 哥伦比亚医学中心, 母胎医学研究员; 2 波士顿, 营养顾问, 硕士, 3 纽约州纽约市, 纽约大学医学院, 妇产科临床助理教授

ω-3 脂肪酸是一种必需脂肪酸, 必须经由饮食摄取, 妊娠期间充足的 ω-3 脂肪酸对胎儿的大脑和视网膜的发育具有重要作用。ω-3 脂肪酸对孕期长短和预防围产期抑郁症也具有重要作用。ω-3 脂肪酸的生物活性结构是二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸, 二者主要来自于海洋生物如海鲜和藻类。但目前有调查发现, 美国和其他一些国家的孕妇担心海产品中的汞和其他污染物会影响胎儿发育, 进食过少海产品, 因而导致 ω-3 脂肪酸摄入不足。本文主要讨论妊娠期间摄入 ω-3 脂肪酸的优点并为产科医生提供专业指导。

鱼类和其他海鲜食品中含有的长链 ω-3 多不饱和脂肪酸 (PUFA), 这是人类的一种必需营养物质。ω-3 多不饱和脂肪酸的主要生物活性分子是二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)。研究证明 EPA 和 DHA 具有多种益处, 孕妇摄入可助于儿童发育<sup>[1]</sup>。妊娠后期胎儿的大脑快速发育, 直至出生后第一年甚至随后几年都保持着较快的发育速度。为了满足胎儿生长发育特别是大脑和眼睛的发育需求, 妊娠对 ω-3 的需求量高于一般情况。动物实验研究表明, 妊娠期间不给予补充 ω-3 脂肪酸可导致胎儿视觉和行为的缺陷, 并且这些缺陷即使经产后补充也无法逆转<sup>[2]</sup>。因此, 妊娠期间保证胎儿摄入

适当 ω-3 脂肪酸至关重要<sup>[1]</sup>。为了最优化妊娠结局和胎儿健康, 专家一致建议孕妇每天至少摄入 200mg DHA<sup>[3]</sup>。孕妇每周食用 1~2 份海鲜即可保证足量的 DHA 摄入, 这与美国食品和药物管理局 (FDA) 和环境保护署 (EPA) 的建议是一致的<sup>[4]</sup>。

因为海鲜也含有对胎儿生长发育有害的有机汞和其他毒素 [例如, 多氯联苯 (PCBs)], 所以 FDA/EPA 建议限制鱼类摄入量, 每周不宜超过 2 份 (约 340 g 或 12 盎司海鲜)<sup>[4]</sup>。调查发现尽管 FDA/EPA 建议每周摄入不超过 2 份鱼类是安全的, 但许多孕妇几乎不食用鱼类食品, 进而直接导致胎儿缺乏必需的营养物质<sup>[5-6]</sup>。而且一些妇女认为, 医师的专业指导对妊娠期间是否选择食用鱼类食品非常重要<sup>[6]</sup>。所以产科医师有责任建议孕妇摄入适量的海鲜以获益最大化, 风险最小化。本文主要面向产科医师及卫生保健机构, 介绍如何建议孕妇在妊娠期间保证摄入适量的 ω-3 脂肪酸。

### 一、什么是 ω-3 脂肪酸?

必需脂肪酸是一类不能通过体内合成而必须经由饮食或添加物摄取的脂类<sup>[7]</sup>。必需脂肪酸的两大家族 ω-3 和 ω-6 是体内某些生理活动所必需的营养物质, 例如氧运输、能量储存、细胞膜功能、炎症调控和细

胞增殖。人类可以合成许多其他脂肪酸,如饱和、单不饱和脂肪酸,但无法合成 $\omega$ -3和 $\omega$ -6位点的第一个双键。这些多不饱和脂肪酸是人体器官尤其大脑和眼睛的正常生长和发育成熟所必需的<sup>[8]</sup>。

$\omega$ -3脂肪酸的前体是 $\alpha$ -亚麻酸(ALA), $\omega$ -6脂肪酸的前体是 $\alpha$ -亚油酸(LA)。 $\alpha$ -亚油酸(LA)可转换为 $\omega$ -6脂肪酸的生物活性体花生四烯酸(AA)参与细胞信号传导通路,并作为促炎物质花生酸类的前体。 $\alpha$ -亚麻酸(ALA)可转换为 $\omega$ -3脂肪酸的生物活性体二十碳五烯酸(EPA),EPA随后可转变为二十二碳六烯酸(DHA)。DHA是大脑和视网膜内细胞膜的关键组成部分,参与视觉和神经功能以及神经递质的代谢<sup>[8]</sup>。DHA首先在子宫富集,然后主要经胎盘进入胎儿。但人体不能有效转化ALA为DHA,因此胎儿的DHA含量主要由孕妇的饮食决定。

饮食中 $\omega$ -6和 $\omega$ -3均衡摄入可减小二者的促炎和免疫抑制作用<sup>[9]</sup>。但可惜的是,美国人的饮食结构富含油脂, $\omega$ -6摄入过多而 $\omega$ -3摄入不足,导致体内长期处于促炎环境,增加了慢性疾病如心血管疾病、2型糖尿病和骨性关节炎等病的发病风险<sup>[9]</sup>。

### 二、 $\omega$ -3脂肪酸的膳食建议

胎儿神经系统的发育依赖于众多必需的营养物质,包括只能从食物中获得的DHA和EPA<sup>[3]</sup>。 $\omega$ -3脂肪酸含量最丰富的食物是海产品,如海鲜、鱼油等<sup>[10]</sup>。而其它富含 $\omega$ -3脂肪酸的食物如亚麻油、植物油等,含有的ALA必需转化为长链EPA和DHA才具有生物活性。

2004年,FDA建议所有孕妇每周海鲜摄入不超过340克(26盎司份量),以防胎儿受微量神经毒素影响<sup>[4]</sup>。这个建议后来也被美国妇产科医师学会(ACOG)所采纳<sup>[11]</sup>。340克海鲜相当于提供每天摄入约200毫克DHA<sup>[12]</sup>。提供DHA的其它来源如鱼油胶囊,可提供足够DHA(150~1200mg/d),并且污染物如汞的含量低。许多产前服用的维生素含有高达200~300mg的DHA。富含DHA的鸡蛋是提供 $\omega$ -3的另一种来源,每个鸡蛋约含有150mgDHA。

### 三、汞毒性

汞是一种天然的也可人工产生的活性重金属,最常来源于垃圾焚烧和煤炭燃烧<sup>[13-14]</sup>。汞从雨水进入湖泊和海洋,并转换成有机甲基汞参与生物循

环。尽管无机汞难吸收而且不易跨越组织屏障,但甲基汞具有神经毒性并可在水生动物各级食物链中富集。富集程度取决于动物的掠食性和寿命长短,体积大、寿命长的肉食动物如旗鱼、鲭鱼、鲨鱼、方头鱼等,组织内汞含量远高于体积小、寿命短的物种如鲑鱼、鳕鱼等。因此,建议孕妇应当避免摄入含汞浓度高的鱼类(表1)。ACOG和FDA/EPA均建议每周食用2份含汞量低的鱼和海鲜食品<sup>[4,11]</sup>,这个量不会对孕妇或胎儿产生毒性。

表1 妊娠期间鱼类摄入量

可进食鱼类	应避免进食的鱼类
虾	鲨鱼
鲑鱼	旗鱼
鳕鱼	鲭鱼
鲈鱼	鲟鱼
扇贝	食用来自汞含量高水域的鱼类需谨慎
沙丁鱼	
淡金枪鱼	

(除淡金枪鱼汞含量 $< 0.12 \mu\text{g/g}$ ,其余每6盎司汞含量 $< 0.05 \text{ppb}$ )<sup>[15]</sup>

由于甲基汞也经胎盘进入胎儿体内,多数研究表明甲基汞类似于其他铅等重金属,胎儿的暴露剂量和产妇的摄入量呈正相关性。20世纪50年代日本水俣湾,首次发现孕妇进食受工业废水污染的海鲜摄入量与胎儿的神经毒性呈正相关关系<sup>[13]</sup>。因此,公共卫生机构限定甲基汞的每日剂量不得超过 $0.1 \mu\text{g/kg}$ 体重,以免影响胎儿健康<sup>[15]</sup>。

最近有研究调查了329名居住在世贸中心(WTC)坍塌现场2公里范围内孕产妇的妊娠情况及结局<sup>[16]</sup>。众所周知,坍塌现场及周围环境中重金属如汞的释放水平高于正常环境。医院工作人员采集分娩时的产妇血液和胎儿脐血标本,同时每6个月对产妇和新生儿进行随访,直至婴儿出生后4年。暴露于WTC周围环境且在妊娠期间食用海产品的孕产妇,其血液汞含量显著性升高( $P < 0.001$ )。依照出生后36个月和48个月的IQ得分,婴儿的智力、精神运动发展评估和脐血内的汞含量呈显著的负相关关系。脐血汞含量超过 $13 \mu\text{g/L}$ 的婴儿的IQ得分均不超过100<sup>[16]</sup>。

但是宫内甲基汞暴露与胎儿不良发育间的关系并没有得到一致性的结论。2006年,塞舌尔共和国进行了一项740名儿童的纵向分析调查<sup>[17]</sup>。研究通

过监测孕妇头发中的甲基汞含量以分析宫内甲基汞暴露情况与儿童 IQ 的相关性。头发样本中汞的平均水平为 6.8 PPM。该研究随访 9 年并在不同时间点进行 IQ 测试,均没有数据表明孕妇产前甲基汞的暴露水平与儿童的 IQ 水平有相关性。

尽管如此,大多数有力研究认为甲基汞是一种明确的神经毒素,而发育中的胎儿大脑对此特别敏感。孕妇每周摄入不超过 2 份海产品并且不进食汞含量高的大型肉食鱼类可减少污染物对胎儿的影响。

#### 四、 $\omega$ -3 脂肪酸:对胎儿和妊娠的影响

无论是进食海产品还是服用添加剂如鱼油等,妊娠期间和产后期摄入  $\omega$ -3 脂肪酸都具有许多益处。

1. 胎儿/新生儿发育:一项观察性研究表明,妊娠期间无论通过海产品还是添加剂如鱼油补充  $\omega$ -3 脂肪酸,都有助于改善儿童的神经发育结局<sup>[18-21]</sup>。调查人员采用多种测试,如发育里程碑、解决问题和语言发展等,来评估补充和未补充鱼油的孕产妇的子代神经系统发育情况。2004 年, Oken 等研究发现妊娠期鱼类摄入量较高的孕产妇的子代在视觉、认识、记忆和语言表达能力方面评分较高<sup>[18]</sup>。

另一项研究调查了约 9 000 名进食不同份量鱼和海鲜的孕产妇,对比其新生儿的发展结局。这项观察性群组研究 (Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC))<sup>[19]</sup>要求孕产妇完成海产品摄入量调查问卷并在孩子 6、18、30、42 和 81 个月时完成儿童行为和发展问卷调查。根据母亲的海鲜摄入量分为 3 组:无摄入,每周 1~340 g,每周 >340 g。每周摄入超过 340 g 海产品的母亲,其孩子的问卷调查结局并不比其它组差。每周都不摄入海产品的母亲,其孩子出现不良或者不佳结局的风险最高,表现为 8 岁时语言和行为的 IQ 得分是最低的四分位点,7 岁时出现行为问题,早期发展评估如精细运动技能、社会技能和沟通技巧得分很低。妊娠期间有摄入海产品的孕产妇,摄入量越高其子代不良结局的风险越低<sup>[19]</sup>。

多数临床随机对照试验也支持上述结论。一项随机双盲研究中,随机分配妇女在妊娠期间和哺乳期服用鳕鱼肝油或安慰剂<sup>[20]</sup>。补充鳕鱼肝油的母亲的孩子在 Kaufman 儿童系列评估 (K-ABC) 中得分高出 4%。一项最近的临床随机对照试验随访出生的新生儿至 18 个月,并未发现妊娠期间补充鱼油

的孕产妇和补充安慰剂的产妇,她们孩子的认知和语言评分存在显著性差异<sup>[21]</sup>。

$\omega$ -3 脂肪酸在哺乳期间也具有重要作用。哺乳期服用 200 mg/d DHA 持续 4 个月的妇女,新生儿出生 30 个月后的贝利精神运动发育指数较安慰剂组显著增高。此外,孕产妇在妊娠期与哺乳期补充鱼油可减少儿童过敏的风险<sup>[22]</sup>。自身、配偶或者所育孩子患有过敏症的孕产妇,经随机分配从妊娠 25 周至哺乳期 3~4 个月服用 2.7 g  $\omega$ -3 脂肪酸或安慰剂,在初期 12 个月内, $\omega$ -3 组母亲分娩的婴儿患食物过敏症或 IgE 相关性湿疹的风险降低。

最近一项实验研究了  $\omega$ -3 脂肪酸对新生儿缺血缺氧性脑损伤的预防和治疗作用。大量动物模型研究表明,DHA 预处理和使用 DHA 进行治疗均可以减少缺血缺氧性损伤导致功能障碍的程度<sup>[23-25]</sup>。缺血缺氧性损伤的发病率约为 2%~9% 出生人口,并与高达 14% 的脑性瘫痪有关<sup>[26-28]</sup>,这些研究对预防缺血缺氧性脑病的长期影响具有重要作用。

这些有力数据表明妊娠期间摄入  $\omega$ -3 脂肪酸对胎儿大脑发育和儿童的神经系统发育至关重要,妊娠期间不摄入  $\omega$ -3 脂肪酸可致使胎儿发育和行为评分偏低。

2. 早产:在美国早产仍然是导致新生儿发病和死亡的最主要原因,并且早产的病理生理原因仍未知。早产的一些可避免的危险因素,如孕产妇的饮食仍然是目前研究的热点。高  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 饮食会导致促炎类花生酸产生增加 [如:前列腺素  $E_2$  ( $PGE_2$ ) 和前列腺素  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ )]。这些代谢产物与分娩和早产的启动密切相关。提高饮食内 EPA 的含量可减少促炎花生酸类物质的产生,并且增加前列环素 ( $PGI_2$ ) 含量,而  $PGI_2$  可使肌肉松弛。 $\omega$ -3 脂肪酸可下调前列腺素类  $PGE_2$  和  $PGF_{2\alpha}$  的水平,进而可能抑制分娩过程<sup>[29-30]</sup>。

一项法罗群岛的研究推测膳食补充  $\omega$ -3 脂肪酸可能会预防早产<sup>[31]</sup>。与丹麦人的饮食结构相比,法罗群岛的居民海洋食品的摄入量更高,且当地儿童的出生体重偏重 (约 200 g)。事实上,法罗群岛儿童出生体重高于其他的 33 个国家<sup>[31]</sup>。

目前为止,已有大量随机对照临床试验试图证实这些推测,但都尚未得到一致性结论。4 项随机对照临床试验证明  $\omega$ -3 脂肪酸无论在原始分析或二次分析中都可降低早产率或延长胎龄 (见表 2):

**表 2** ω-3 脂肪酸添加剂与安慰剂对分娩时孕周的影响：研究证实 ω-3 脂肪酸添加剂可延长胎龄

研究	病例数	干预措施	结 局
Olsen SF 等 <sup>[32]</sup>	533	鱼油 vs 橄榄油 vs 安慰剂, 孕 30 周至分娩	鱼油可延长胎龄 (283.3 vs 279.4 d; $P < 0.006$ )
Olsen SF 等 <sup>[33]</sup>	232	鱼油 vs 橄榄油, 孕 20 周至分娩	鱼油降低反复早产风险, 33% 至 21% ( $OR$ 0.54; $P = 0.05$ ) 鱼油增加过期产率 ( $RR$ 2.5; $P = 0.01$ )
Smuts CM 等 <sup>[34]</sup>	350	富含 DHA 鸡蛋 vs 普通鸡蛋, 孕 24 ~ 28 周至分娩	富含 DHA 鸡蛋可延长胎龄 (276.5 vs 270.5 d; $P = 0.009$ )
Makrides M 等 <sup>[21]</sup>	2 399	鱼油 vs 菜油, 孕 19 周至分娩	降低 < 34 周 PTB 风险 1.09% vs 2.25% ( $RR$ 0.49; 95% $CI$ , 0.25 ~ 0.94); 过期产风险增高 17.6% vs 13.7% (修正 $RR$ , 1.28; 95% $CI$ , 1.06 ~ 1.54) (二次分析)

注:  $CI$ : 置信区间; DHA: 二十二碳六烯酸;  $OR$ : 比值比; PTB: 早产;  $RR$ : 相对危险度

一项随机对照临床试验, 533 名孕产妇从妊娠 30 周至分娩随机分配食用鱼油、橄榄油或无油胶囊<sup>[32]</sup>。与其它两组相比, 服用鱼油的孕妇胎龄延长约 4 d (279.4 d: 283.3 d,  $P < 0.006$ )。

一项非常重要的欧洲临床试验<sup>[33]</sup>, 鱼油在妊娠期间应用 (FOTIP), 纳入 232 名既往有早产史的孕产妇随机分配为鱼油或橄榄油胶囊组, 从妊娠 20 周开始服用直至分娩。研究发现鱼油可使反复性早产的风险从 33% 降至 21% ( $OR$  0.54, 95%  $CI$ : 0.30 ~ 0.98,  $P = 0.05$ )。有趣的是, 这项试验还发现鱼油可增加过期产的发生率, 相对风险 ( $RR$ ) 达 2.5 (95%  $CI$ : 1.2 ~ 4.97,  $P = 0.01$ )。

一项美国的临床实验, 孕产妇随机分配为富含 DHA 鸡蛋组和标准鸡蛋组, 妊娠 24 ~ 28 周开始服用直至分娩<sup>[34]</sup>。原始数据分析没有发现两组的分娩胎龄平均值具有统计学差异 (分别分 271.6 d 和 274.1 d)。但对混杂因素如产妇入选时的体重指数

和既往妊娠次数进行矫正后, 研究发现富含 DHA 鸡蛋组的产妇产时胎龄增加了 6 d (270.5 ~ 276.5 d,  $P = 0.009$ )。这项研究特别有趣, 因为它发现即使补充少量 ω-3 脂肪酸 (不超过 284 mg/d) 对妊娠妇女仍然有益。

一项最近的随机对照临床试验, 为了评估妊娠期间补充 DHA 对孕产妇抑郁症和儿童神经发育的影响, 将孕妇随机分配为鱼油组和蔬菜油胶囊组, 自妊娠 19 周开始服用直至分娩<sup>[21]</sup>。尽管两组间抑郁症状和神经发育结局没有统计学差异, 但二次分析中鱼油组早产 < 34 周的风险显著降低: 1.09% : 2.25% (校正  $RR$ : 0.49, 95%  $CI$ : 0.25 ~ 0.94)。该项试验还发现, 补充鱼油可增加过期产率: 17.6% : 13.7% (校正  $RR$ : 1.28, 95%  $CI$ : 1.06 ~ 1.54)。

另一方面, 众多临床试验均未发现鱼油或 ω-3 脂肪酸对早产率或孕期长度有任何影响 (表 3)。

**表 3** ω-3 脂肪酸添加剂与安慰剂对分娩时孕周的影响：研究证实 ω-3 脂肪酸添加剂不延长胎龄

研究	病例数	干预措施	结 局
Ramakrishnan U 等 <sup>[35]</sup>	1 094	DHA 400 mg vs 安慰剂, 孕 18 周至分娩	早产无显著差异
Bulstra-Ramakers MT 等 <sup>[36]</sup>	68	鱼油 vs 安慰剂	分娩时孕周无显著差异
Helland IB 等 <sup>[37]</sup>	594	鱼油 vs 玉米油, 孕 17 ~ 19 周至分娩	分娩时孕周无显著差异
Harper M 等 <sup>[38]</sup>	852	鱼油 + 17 P* vs 安慰剂 + 17 P, 孕 16 ~ 22 周至 36 周	TB 无显著差异

注: \* 17P: 17-α 己酸羟孕酮

一项墨西哥研究中,初产妇( $n=1\ 094$ )从18周开始补充400 mg DHA直至分娩,与安慰组相比DHA并没有延长孕期或减少早产风险<sup>[35]</sup>。但补充DHA产妇的胎儿出生体重更重,头围更大。该研究人群孕前DHA的摄入量不足,仅55 mg/d。因此,补充小剂量DHA可能有助于低基线DHA摄入产妇的胎儿生长发育。

Bulstra Ramakers及其同事开展的一项随机对照临床研究,纳入68名孕妇分别给予鱼油胶囊或安慰剂,以探索补充脂肪酸与宫内生长受限和妊娠期高血压的关系。分娩时胎龄数据的二次分析并未发现两组具有显著性差异<sup>[36]</sup>。

一项挪威的研究中,594名孕产妇经随机分配自妊娠17~19周开始补充鱼油或玉米油直至分娩<sup>[37]</sup>。该研究发现补充鱼油对分娩胎龄没有益处。但每组中有半数参与者自愿退出了该临床研究。

另一项美国的临床研究发现既往有早产史服用了17- $\alpha$ 己酸羟孕酮的孕妇,补充鱼油并没有使她们明显获益。该研究纳入13个来自美国各地的医疗中心的孕产妇<sup>[38]</sup>,经随机分配每天服用2 g  $\omega$ -3脂肪酸或安慰剂。两组在37、35和32周前分娩的比率并没有显著性差异。这些数据表明已接受17P治疗的妇女补充 $\omega$ -3脂肪酸也并没有明显获益。

目前有关 $\omega$ -3脂肪酸对孕期长短影响的临床研究,并未得到一致性结论。尚无充足证据表明补充 $\omega$ -3脂肪酸可延长孕期或减少早产风险。但是按照推荐的可优化胎儿大脑发育的海鲜或添加剂份量而摄入的 $\omega$ -3脂肪酸,可降低高危人群的早产风险(如既往有早产史的孕产妇或 $\omega$ -3脂肪酸摄入低的孕产妇)。

3. 抑郁症与妊娠:围产期妇女中抑郁症的发病率约达10%~20%。已证实妊娠相关性产后抑郁症可影响母子感情、胎儿认知和行为能力的发展。前期研究表明,妊娠期间增加长链多不饱和脂肪酸摄入量可减少产后抑郁的风险<sup>[21]</sup>。多不饱和脂肪酸可减少促炎细胞因子的产生,但抑郁症患者中促炎细胞因子的水平升高<sup>[39]</sup>。妊娠期间 $\omega$ -3脂肪酸从母体转移到胎儿,因而母体的 $\omega$ -3脂肪酸储备减少。由于许多妇女不愿在妊娠期或哺乳期服用抗抑郁药物,因此我们可以推测经饮食和添加剂增加 $\omega$ -3脂肪酸摄入量在理论上将会对母体有益。

流行病学资料表明,妊娠期间海鲜摄入量低与严重的抑郁症状明显有关<sup>[40]</sup>。然而,随机对照研究并没有明确证实妊娠期及产后补充 $\omega$ -3脂肪酸可以预防抑郁症状<sup>[21,41]</sup>。对照组中的抑郁发生率常较预计值低,这也是临床随机对照研究中的一个难题。Hawthorn效应即参与临床研究,增加与研究者的接触机会可减少抑郁症的发生,这一效应可解释这一现象<sup>[21,42]</sup>。正如 $\omega$ -3脂肪酸对孕期长短的影响一样, $\omega$ -3脂肪酸补充剂对围产期抑郁症的影响也仍需进一步研究证实。

## 五、结论

$\omega$ -3脂肪酸是一种必须经由膳食补充的必需脂肪酸,可从海鲜或鱼油胶囊获得。胎儿的生长发育特别是大脑的发育依赖于 $\omega$ -3脂肪酸,所以妊娠期间对 $\omega$ -3的生理需求量增高。因此我们建议妊娠妇女每周食用2份6盎司低汞鱼类或海产品。虽然绝对风险较小,但过量食用可能具有汞毒性风险。另外,可通过添加剂如鱼油和一些产前维生素摄入足量 $\omega$ -3脂肪酸。鱼油胶囊几乎不含汞和多氯联苯等有害化合物,可用于补充 $\omega$ -3脂肪酸。前瞻性研究证实,孕妇食用推荐量的海产品或鱼油添加剂有益于胎儿的神经系统发育。目前,由于临床研究结果未达到一致结论,尚无足够证据证实补充 $\omega$ -3脂肪酸对孕期的影响,以及是否具有减少早产风险和预防围产期抑郁症的作用。

## 参 考 文 献

- [1] Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83 (6suppl): 1452S - 1457S.
- [2] Nesheim MC, Yaktine AL, eds. *Seafood Choices: Balancing Benefits and Risks.* Washington, DC: The National Academies Press; 2007.
- [3] Koletzko B, Lien E, Agostoni C, et al; World Association of Perinatal Medicine Dietary Guide-lines Working Group. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med.* 2008; 36: 5 - 14.
- [4] What you need to know about mercury in fish and shellfish. US Food and Drug Administration Web site. <http://www.fda.gov/food/foodsafety/product-specificinformation/seafood/>

- foodborne pathogens contaminants/methylmercury/ucm115662.htm. Updated September 17, 2009. Accessed October 23, 2010.
- [5] Frithsen I, Goodnight W. Awareness and implications of fish consumption advisories in a women's health setting. *J Reprod Med.* 2009; 54: 267–272.
- [6] Bloomingdale A, Guthrie LB, Price S, et al. A qualitative study of fish consumption during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: 1234–1240.
- [7] Bell SJ, Bradley D, Forse RA, Bistrrian BR. The new dietary fats in health and disease. *J Am Diet Assoc.* 1997; 97: 280–286; quiz 287–288.
- [8] Innis SM, Friesen RW. Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 548–557.
- [9] Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab.* 1999; 43: 127–130.
- [10] Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal WV. Omega-3 fatty acid supplementation during pregnancy. *Rev Obstet Gynecol.* 2008; 1: 162–169.
- [11] ACOG Updates Definitive Guide to Pregnancy: Your Pregnancy & Birth, Fourth Edition, Gives Women the Latest News on Genetic Disorders, Prenatal Tests, DOs and DON'Ts, and Exercise [press release]. May 10, 2005. [http://www.acog.org/from\\_home/publications/press\\_releases/nr05-10-05-2.cfm](http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr05-10-05-2.cfm). Accessed November 16, 2010.
- [12] Koletzko B, Cetin I, Brenna JT; Perinatal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr.* 2007; 98: 873–877.
- [13] Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants and human health—evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006; 296: 1885–1899.
- [14] Mahaffey KR. Fish and shellfish as dietary sources of methylmercury and the omega-3 fatty acids, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid; risks and benefits. *Environ Res.* 2004; 95: 414–428.
- [15] US Environmental Protection Agency Office of Air. Mercury Study Report to Congress; Volume VII: Characterization of Human Health and Wildlife Risks from Mercury Exposure in the United States. Washington, DC: US Environmental Protection Agency Office of Air; December 1997. EPA-452/R-97-009. <http://www.epa.gov/ttn/oarpg/t3/reports/volume7.pdf>. Accessed December 10, 2010.
- [16] Lederman SA, Jones RL, Caldwell KL, et al. Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. *Environ Health Perspect.* 2008; 116: 1085–1091.
- [17] Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, et al. Associations of maternal long-chain polyunsaturated fats, methyl mercury, and infant development in the Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicology.* 2008; 29: 776–782.
- [18] Oken E, Bellinger DC. Fish consumption, methylmercury and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20: 178–183.
- [19] Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet.* 2007; 369: 578–585.
- [20] Helland IB, Smith L, Saarem K, et al. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics.* 2003; 111: e39–e44.
- [21] Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al; DOMInO Investigative Team. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304: 1675–1683.
- [22] Furuholm C, Warstedt K, Larsson J, et al. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr.* 2009; 98: 1461–1467.
- [23] Berman DR, Liu YQ, Barks J, Mozurkewich E. Docosahexaenoic acid confers neuroprotection in a rat model of perinatal hypoxia-ischemia potentiated by Escherichia coli lipopolysaccharide-induced systemic inflammation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 469.e1–e6.
- [24] Berman DR, Liu Y, Barks J, Mozurkewich E. Treatment with docosahexaenoic acid after hypoxia-ischemia improves forepaw placing in a rat model of perinatal hypoxia ischemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 385.e1–e5.

- [25] Zhang W, Hu X, Yang W, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation confers long-term neuroprotection against neonatal hypoxic-ischemic brain injury through anti-inflammatory actions. *Stroke*. 2010; 41: 2341-2347.
- [26] Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, et al. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 587-595.
- [27] Wu YW, Backstrand KH, Zhao S, et al. Declining diagnosis of birth asphyxia in California: 1991-2000. *Pediatrics*. 2004; 114: 1584-1590.
- [28] Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr*. 1995; 84: 927-932.
- [29] Olsen SF. Is supplementation with marine omega-3 fatty acids during pregnancy a useful tool in the prevention of preterm birth? *Clin Obstet Gynecol*. 2004; 47: 768-774; discussion 881-882.
- [30] Roman AS, Schreher J, Mackenzie AP, Nathanielsz PW. Omega-3 fatty acids and decidual cell prostaglandin production in response to the inflammatory cytokine IL-1beta. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 1693-1699.
- [31] Olsen SF, Joensen HD. High liveborn birth weights in the Faeroes: a comparison between birth weights in the Faeroes and in Denmark. *J Epidemiol Community Health*. 1985; 39: 27-32.
- [32] Olsen SF, Sørensen JD, Secher NJ, et al. Randomized controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet*. 1992; 339: 1003-1007.
- [33] Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, et al. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials in Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG*. 2000; 107: 382-395.
- [34] Smuts CM, Huang M, Mundy D, et al. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003; 101: 469-479.
- [35] 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. *Food Nutr Bull*. 2010; 31 (2 suppl): S108-S116.
- [36] Bulstra-Ramakers MT, Huisjes HJ, Visser GH. The effects of 3g eicosapentaenoic acid daily on recurrence of intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995; 102: 123-126.
- [37] Helland IB, Saugstad OD, Smith L, et al. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics*. 2001; 108: E82.
- [38] Harper M, Thom E, Klebanoff MA, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Omega-3 fatty acid supplementation to prevent recurrent preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2010; 115: 234-242.
- [39] Owen C, Rees AM, Parker G. The role of fatty acids in the development and treatment of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 21: 19-24.
- [40] Golding J, Steer C, Emmett P, et al. High levels of depressive symptoms in pregnancy with low omega-3 fatty acid intake from fish. *Epidemiology*. 2009; 20: 598-603.
- [41] Freeman MP, Davis M, Sinha P, et al. Omega-3 fatty acids and supportive psychotherapy for perinatal depression: a randomized placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2008; 110: 142-148.
- [42] Braunholtz DA, Edwards SJ, Lilford RJ. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a "trial effect". *J Clin Epidemiol*. 2001; 54: 217-224.

(收稿日期: 2011-11-10)

(本文编辑: 付群连)