

ω-3 鱼油脂肪乳联合胸腺法新对胃癌患者术后炎症反应和免疫功能的影响

郑迪锋 罗钧刚

[摘要] 目的 观察 ω-3 鱼油脂肪乳联合胸腺法新对胃癌患者术后免疫功能和炎症反应的影响。方法 选取胃癌根治术后 84 例患者,随机分成三组,ω-3 鱼油脂肪乳+胸腺法新组(ω-3+胸腺法新组)、ω-3 鱼油脂肪乳组(ω-3 组)和常规应用肠外营养液组(对照组)。三组患者术后第 1 天起均使用相等热量及氮的肠外营养,术后第 7 天分别检测患者的免疫及炎症指标,并观察三组患者术后恢复情况。结果 术后 7 d,ω-3 组、ω-3+胸腺法新组的免疫指标 CD⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺,以及免疫球蛋白 A(IgA)、IgM 均明显高于对照组(t 分别=2.05、2.17、2.78、2.11、2.01;2.11、2.21、2.64、2.01、1.99, P 均<0.05),且 ω-3+胸腺法新组 CD⁴⁺/CD⁸⁺ 较 ω-3 组明显升高(t =2.22, P <0.05)。而 ω-3+胸腺法新组和 ω-3 组术后第 7 天白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)均明显低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.01、2.35、1.99、2.27, P 均<0.05),且 ω-3+胸腺法新组的 CRP 低于 ω-3 组,差异有统计学意义(t =2.11, P <0.05)。ω-3+胸腺法新组术后并发症发生率及住院时间明显少于对照组(χ^2 =2.53, t =2.01, P 均<0.05)。结论 ω-3 鱼油脂肪乳联合胸腺法新的肠外营养能明显改善胃癌术后患者的免疫功能,降低机体的炎症反应,促进术后恢复。

[关键词] ω-3 鱼油脂肪乳; 胸腺法新; 胃癌; 免疫功能; 炎症反应

Effect of omega-3 fish oil lipid emulsions combined with thymalfasin on postoperative inflammation and immune function in patients with gastric cancer ZHENG Difeng, LUO Jungang. Department of Gastrointestinal Surgery, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312030, China.

[Abstract] **Objective** To study the effects of ω-3 fish oil fat emulsion combined with thymalfasin on immune function and inflammatory reaction in patients with gastric cancer after operation. **Methods** Eighty-four gastric cancer patients after radical operation were recruited and randomly divided into ω-3 plus thymalfasin group, ω-3 group, and control group with 28 cases in each. On the basis of the treatment of parenteral nutrition (PN), the ω-3 plus thymalfasin group received ω-3 fish oil fat emulsion combined with thymalfasin, the ω-3 group adopted ω-3 fish oil fat emulsion. The patient's immune and inflammatory parameters were measured at 1 week after surgery, and the recovery of the three groups was observed. **Results** One week after operation, the levels of CD⁺, CD⁸⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺, IgA, IgM in the ω-3 group and ω-3 plus thymalfasin group were significantly higher than those in the control group (t =2.05, 2.17, 2.78, 2.11, 2.01; 2.11, 2.21, 2.64, 2.01, 1.99, P <0.05), and the CD⁴⁺/CD⁸⁺ in the ω-3 plus thymalfasin group was higher than that of the ω-3 group (t =2.22, P <0.05). The WBC and CRP in the ω-3 group and ω-3 plus thymalfasin group were significantly lower than those in the control group (t =2.01, 2.35, 1.99, 2.27, P <0.05), and the CRP in ω-3 plus thymalfasin group was lower than that in ω-3 group (t =2.11, P <0.05). The occurrence rate of postoperative complications in the ω-3 plus thymalfasin group was significantly lower than that in control group, and the hospitalization time was significantly shorter than that in control group (χ^2 =2.53, t =2.01, P <0.05). **Conclusion** ω-3 fish oil fat emulsion combined with thymalfasin can significantly improve the immune function of patients with gastric cancer after operation, reduce the body's inflammatory reaction, and promote the recovery.

[Key words] ω-3 fish oil fat emulsion; thymalfasin; gastric cancer; immune function; inflammatory reaction

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.002.011

作者单位: 312030 浙江绍兴, 绍兴市中心医院胃肠外科

胃癌是当今世界上第四大常见的恶性肿瘤,多数患者存在营养不良及机体免疫受损。研究发现, ω -3脂肪酸能增加细胞膜的稳定性,减少机体炎症反应及调节免疫功能^[1-3];而胸腺法新作为免疫调节药,具有调节和增强人体细胞免疫的作用,促进T细胞成熟,增强机体免疫能力^[4]。本次研究从胃癌患者术后炎症反应和免疫功能相关方面出发,探讨 ω -3鱼油脂肪乳联合胸腺法新的肠外营养对胃癌患者术后恢复的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年1月至2018年12月绍兴市中心医院胃肠外科病区收治的行胃癌根治术的胃癌患者84例,其中男性45例、女性39例;年龄45~74岁,平均年龄(60.91±4.92)岁。患者入选标

准包括:①经胃镜病理确诊为胃癌,并最终接受手术治疗;②临床资料齐全,依从性好,并签署知情同意书;③术前未行放化疗。并剔除:①凝血功能异常者;②对试验中任何成分过敏者;③肝肾功能异常及心肺功能严重不全者;④合并糖尿病及甲亢等内分泌疾病者;⑤术前已有远处转移者;⑥围手术期间曾行全胃肠外营养者。有受试者出现不良反应或中途要求退出时终止试验。本研究经医学伦理委员会批准,并征得患者及家属同意。采用随机数法将患者均分为三组,随机分成三组, ω -3+胸腺法新组、 ω -3组和对照组,各28例。三组患者在性别、年龄、体重、手术方式及术后的病理分期等一般资料比较见表1。三组比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表1 三组患者的临床资料比较

组别	性别 (男/女)	年龄/岁	体重/kg	手术时间/h	手术方式/例		病理分期/例		
					全胃切除	远端胃切除	I期	II期	III期
ω -3+胸腺法新组	14/14	62.33±4.14	64.65±7.91	3.22±0.28	6	22	2	8	18
ω -3组	16/12	63.78±5.61	63.57±8.13	3.17±0.29	3	25	3	9	16
对照组	15/13	59.35±5.11	60.21±7.38	3.25±0.38	5	23	5	8	15

1.2 方法 三组患者于术后第1天开始分别给予不同的肠外营养方案,连续1周,按热量 $25 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、氮量 $0.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 计算,经中心静脉输注,肠外营养的非蛋白质热量由葡萄糖和脂肪乳提供,同时给予足量维生素、电解质及微量元素。输注时间10~12 h/d,试验期间其他处理条件相同。对照组给予中长链脂肪乳 $1.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (由华瑞制药公司生产), ω -3组给予鱼油脂肪乳 $0.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (由华瑞制药公司生产)和中长链脂肪乳 $1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (由华瑞制药公司生产)。 ω -3+胸腺法新组给予鱼油脂肪乳 $0.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 及中长链脂肪乳 $1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,同时给予胸腺法新针 1.6 mg 皮下注射,每周2次。三组患者于肠外营养支持期间均禁食。

1.3 评价指标

1.3.1 炎症反应及免疫功能指标 在术前1天及术后第7天给予肠外营养前分别抽取晨起外周血,检测外周血白细胞计数(white blood cell count, WBC)及测定C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、T细胞亚群(CD^{4+} 、 CD^{8+} 、 $\text{CD}^{4+}/\text{CD}^{8+}$)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、IgM。

1.3.2 临床指标 根据患者临床表现及相关辅助

检查,观察患者术后肝、肾、心、肺功能,有无相关脏器并发症,有无感染及吻合口瘘等情况,同时记录患者住院天数。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料比较采用方差分析和 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症反应及免疫功能情况见表2

由表2可见,三组患者术前各项炎症指标比较,差异均无统计学意义(F 分别=2.81、3.01、2.97、2.66、2.78、3.04, P 均 >0.05)。术后7 d, ω -3组、 ω -3+胸腺法新组的免疫指标 CD^{4+} 、 CD^{8+} 、 $\text{CD}^{4+}/\text{CD}^{8+}$,以及IgA、IgM均明显高于对照组(t 分别=2.05、2.17、2.78、2.11、2.01; 2.11、2.21、2.64、2.01、1.99, P 均 <0.05),且 ω -3+胸腺法新组 $\text{CD}^{4+}/\text{CD}^{8+}$ 较 ω -3组明显升高($t=2.22$, $P<0.05$)。而 ω -3+胸腺法新组和 ω -3组术后7 d WBC、CRP均明显低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.01、2.35、1.99、2.27, P 均 <0.05),且 ω -3+胸腺法新组的CRP低于 ω -3组,差异有统计学意义($t=2.11$, $P<0.05$)。

表2 三组患者手术前后的炎症反应及免疫功能指标比较

组别	WBC/ $\times 10^9/L$	CRP/mg/L	CD ⁴⁺ /%	CD ⁸⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺	IgA/g/L	IgM/g/L	
ω -3+胸腺法新组	术前	8.32 \pm 3.01	4.13 \pm 1.13	39.42 \pm 2.64	27.58 \pm 3.34	1.41 \pm 0.32	1.91 \pm 0.29	0.99 \pm 0.32
	术后7 d	8.12 \pm 2.21*	10.21 \pm 3.92*#	40.77 \pm 4.59*	26.89 \pm 2.97*	1.51 \pm 0.55*#	1.99 \pm 0.48*	1.22 \pm 0.39*
ω -3组	术前	6.87 \pm 1.94	2.32 \pm 1.01	38.73 \pm 3.84	27.62 \pm 3.09	1.41 \pm 0.87	1.89 \pm 0.34	0.97 \pm 0.33
	术后7 d	8.04 \pm 2.43*	18.72 \pm 4.05*	38.78 \pm 4.23*	26.76 \pm 4.21*	1.47 \pm 0.65*	1.97 \pm 0.71*	1.21 \pm 0.41*
对照组	术前	7.12 \pm 2.14	3.95 \pm 0.94	39.42 \pm 2.64	26.58 \pm 3.24	1.42 \pm 0.72	1.92 \pm 0.78	0.98 \pm 0.24
	术后7 d	11.35 \pm 2.11	30.43 \pm 5.21	33.28 \pm 4.58	22.86 \pm 3.37	1.42 \pm 0.55	1.87 \pm 0.46	1.01 \pm 0.42

注: *: 与同组内术前比较, $P < 0.05$; #: 与对照组同时点比较, $P < 0.05$ 。

2.2 临床指标及安全性比较见表3

表3 三组患者术后并发症及恢复状况比较

组别	n	并发症/例(%)	住院时间/d
ω -3+胸腺法新组	28	2(7.14)*	10.68 \pm 3.41*
ω -3组	28	5(17.86)	12.43 \pm 3.08
对照组	28	10(35.71)	14.77 \pm 2.61

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见, ω -3+胸腺法新组术后并发症发生率明显低于对照组($\chi^2=2.53, P < 0.05$), 且住院时间明显短于对照组($t=2.01, P < 0.05$), ω -3组的术后并发症发生率和住院时间与对照组比较, 差异均无统计学意义($\chi^2=0.42, t=0.22, P > 0.05$)。

2.3 术后器官功能恢复情况 三组患者均未出现脏器功能衰竭, 以及感染、吻合口瘘等情况, 也未出现明显的应用肠外营养及胸腺法新后的不良反应, 术后患者均康复出院。

3 讨论

胃癌是临床常见的消化道恶性肿瘤, 胃癌患者常见纳差、消化吸收功能障碍以及免疫抑制, 从而造成机体营养不良及免疫功能低下, 在体液免疫方面, 胃癌病人免疫球蛋白及抗体水平均较正常偏低; 在细胞免疫方面, 外周血中的CD³⁺、CD⁴⁺减少, 比例失调。有研究表明, 恶性肿瘤患者的CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺降低则提示机体处于免疫抑制状态^[5], 加之术前准备、手术创伤等影响, 其营养状况和免疫功能进一步恶化^[6], 增加术后并发症的发生率。肠外营养支持可以明显改善胃肠道肿瘤术后患者的营养状况, 降低术后并发症甚至死亡率^[7]。肠外营养中的脂肪乳剂是重要成分之一, ω -6亚油酸为其中的主要成分, 而 ω -3亚油酸含量较少, ω -3脂肪酸其衍生的介质类物质能够促进抗凝和抗炎作用、

调节免疫系统。研究表明, ω -3鱼油脂肪乳能够降低术后患者的代谢率, 改善机体免疫功能^[8]。鱼油脂肪乳作为 ω -3脂肪酸的脂肪乳剂, 能够优化肠外营养中脂肪乳剂的组成结构。本次研究结果显示, 添加 ω -3可明显降低肿瘤患者的WBC和CRP, 改善胃癌患者术后炎症指标; 外周血CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺的T细胞亚群及IgA、IgM水平的恢复也较对照组更快, 且明显降低术后并发症。

胸腺法新作为免疫增强剂, 能促进外周血T细胞成熟, 增加T细胞在各种抗原或有丝分裂原激活后产生各种淋巴因子和增加T细胞上的淋巴因子受体水平, 从而增强机体的免疫功能^[9,10]。本次研究结果显示, ω -3鱼油脂肪乳联合胸腺法新针组患者术后炎症指标、各类T细胞亚群及免疫球蛋白水平的恢复进一步增快, 且降低术后并发症、缩短住院天数, 明显优于其他两组。因此, ω -3鱼油脂肪乳与胸腺法新针联合应用于传统脂肪乳中, 能更好地降低炎症反应及发挥正性的免疫调节作用, 改善预后。

综上所述, 联合应用 ω -3鱼油脂肪乳和胸腺法新能优化肠外营养中脂肪乳的结构组成, 改善胃癌术后患者的免疫功能, 抑制术后的炎症反应, 促进术后胃肠功能恢复和降低术后并发症发生, 加快恶性肿瘤术后患者的恢复。且不良反应少。然而其最佳剂量, 如何搭配, 如何更好地管理及实施等诸多问题还需要进一步的临床探讨及研究。此外, 本次研究病例数不多, 还需要大样本临床研究证实。

参考文献

- 李园园, 陈瑾瑾, 刘培延, 等. ω -3鱼油脂肪乳对胃肠肿瘤术后患者免疫功能影响的Meta分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(4): 117-121.
- Cockbain AJ, Toogood GJ, Hull MA. Mega-3polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer [J]. Gut, 2012, 61(1): 135-149.

- 3 唐卫东,陈琪,邵雪波,等. ω -3鱼油脂肪乳剂对脓毒症患者炎症反应和免疫功能的影响[J].全科医学临床与教育, 2015,13(1):19-21.
 - 4 Shurlygina A, Litvinenko G, Dergacheva T, et al. Change in thymosin alpha (1) content in patients with non-specific gynecologic diseases depending on inflammation type and efficacy of Anti-inflammatory and immunomodulating therapy[J]. Bull Exp Biol Med, 2000, 130(9): 895-897.
 - 5 龚非力. 医学免疫学[M]. 第2版. 北京: 科技出版社, 2004: 381-386.
 - 6 Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, et al. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery[J]. Clin Nutr, 2008, 27(4): 565-570.
 - 7 宫照成. 肠外营养术在普外科临床应用疗效分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(1): 122.
 - 8 Leemans J, Cambier C, Chandler T, et al. Prophylactic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and luteolin on airway hyperresponsiveness and inflammation in cats with experimentally-induced asthma[J]. Vet J, 2010, 184(1): 111-114.
 - 9 田升, 邹晓平. 胸腺肽 α 1 联合化疗对晚期胃癌患者免疫功能与生存质量的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(29): 4115-4117.
 - 10 King R, Tuthill C. Immune modulation with thymosin alpha 1 treatment[J]. Vitam Horm, 2016, 102(1): 151-178.
- (收稿日期 2019-09-24)
(本文编辑 蔡华波)

(上接第127页)

- 9 Misterska E, Kaminiarczyk-Pyzałka D, Adamczak K, et al. Mental health and adjustment to juvenile idiopathic arthritis: Level of agreement between parent and adolescent reports according to strengths and difficulties questionnaire and adolescent outcomes questionnaire[J]. Plos One, 2017, 12(3): 768-769.
 - 10 唐雪梅. 全身型幼年特发性关节炎免疫发病机制研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(9): 644-646.
 - 11 王颖, 郭莉, 卢美萍. 全身型幼年特发性关节炎与川崎病炎症指标的比较[J]. 浙江医学, 2016, 38(9): 630-632.
 - 12 Roca CG, Iglesias E, Bou R, et al. Efficacy and safety of TNF-alpha antagonists in children with juvenile idiopathic arthritis who started treatment under 4 years of age[J]. Rheumatol Int, 2015, 35(2): 323-326.
 - 13 郭莉, 卢美萍, 汤永民, 等. 新发活动期全身型幼年特发性关节炎血清细胞因子水平分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(12): 1241-1244.
 - 14 夏国新, 陈茜璐, 刘燕婕. 全身型幼年特发性关节炎患儿自身抗体和炎性细胞因子研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(10): 1344-1345.
 - 15 孟景红, 杜向一, 陈海英, 等. IL-17在幼年特发性关节炎患儿血清中的表达水平及意义[J]. 河北医药, 2015, 37(1): 59-61.
- (收稿日期 2019-09-02)
(本文编辑 蔡华波)