·临床研究•

ω-3多不饱和脂肪酸对重型颅脑损伤患者炎性因子、 免疫功能及预后影响

邵晓云 陈书程

[摘要] 目的 探讨 ω -3 多不饱和脂肪酸对重型颅脑损伤患者炎性因子、免疫功能及预后影响。方法 48 例重型颅脑损伤患者随机分为试验组和对照组 \mathbb{II} ,各 24 例。两组患者均给予胃肠外营养支持治疗,试验组在此基础上加用 ω -3 多不饱和脂肪酸,比较两组治疗前、治疗后第 3 天、第 7 天的炎性因子、免疫功能及预后。结果 试验组治疗后第 3 天与治疗后 7 天的 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (TNF $-\alpha$)、CD**水平均明显低于治疗前,CD**、CD**、自然杀伤细胞 (NK) 水平均明显高于治疗前(t 分别=-5.68、-8.88; 6.66、7.89; -3.30、-4.57; 5.47、7.17; 5.66、7.34; 5.68、6.53,P均 <0.05)。试验组治疗后第 7 天 CRP、白介素-6(IL-6)、TNF $-\alpha$ 、CD**水平明显低于治疗后第 3 天,而 CD**、CD**、NK 水平明显高于治疗后第 3 天(t 分别=-4.61、-4.61、-4.62、-4.12、5.10、4.25、3.42,P均 <0.05)。试验组治疗后第 3 天、治疗后第 7 天 CRP、TNF $-\alpha$ 水平明显低于对照组,CD**、CD**/CD**、NK 水平明显高于对照组(t分别=-4.10、-8.78; -4.23、-10.29; 4.20、6.77; 5.55、9.69; 5.24、7.65,P均 <0.05),治疗后第 7 天 IL-6 、CD**水平明显低于对照组(t分别=-4.55、-6.77,P均 <0.05)。试验组治疗 1 个月后的格拉斯哥评分较对照组明显增高,急性生理与慢性健康状况评分(APACHE II) 评分更低、住院天数明显缩短,差异均有统计学意义(t分别=7.74、7.22、8.74,P均 <0.05)。结论 ω -3 多不饱和脂肪酸营养治疗可有效降低重型颅脑损伤患者炎性因子水平,有效调节免疫功能及改善预后。

[关键词] ω-3多不饱和脂肪酸; 重型颅脑损伤; 炎性因子; 免疫功能; 预后

Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory factors, immune function and prognosis in patients with severe craniocerebral injury SHAO Xiaoyun, CHEN Shucheng. Intensive Care Unit, The Second Hospital of Shaoxing, Shaoxing 312000, China.

[Abstract] Objective To investigate the effects of ω-3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory factors, immune function and prognosis in patients with severe craniocerebral injury. **Methods** Totally 48 patients with severe craniocerebral injury were randomly divided into experimental group and control group, 24 cases in each. Patients in two groups were given parenteral nutrition support treatment. The experimental group was given ω-3 polyunsaturated fatty acid at meanwhile. Inflammatory factors, immune function and prognosis of the two groups were compared before treatment, 3 days after treatment and 7 days after treatment. **Results** The levels of CRP, TNF–a and CD⁸⁺ in the experimental group were significantly lower than those before treatment on the 3rd day and 7th day after treatment, and the levels of CD⁴⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺, NK were significantly higher than those before treatment (t=-5.68, -8.88; 6.66, 7.89; -3.30, -4.57; 5.47, 7.17; 5.66, 7.34; 5.68, 6.53, P<0.05). The levels of CRP, IL–6, TNF–a and CD⁸⁺ in the experimental group were significantly lower on the 7th day after treatment than on the 3rd day after treatment, while the levels of CD⁴⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺, NK were significantly higher on the 3rd day after treatment (t=-4.61, -4.61, -4.62, -4.12, 5.10, 4.25, 3.42, P<0.05). The levels of CRP and TNF–α in the experimental group were significantly lower than those in the control group on the 3rd day and

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.07.009

作者单位:312000 浙江绍兴,绍兴第二医院重症监护 室(邵晓云),内分泌科(陈书程) 7th day after treatment, while the levels of CD^{4+} , CD^{4+}/CD^{8+} , NK in the experimental group were significantly higher than those in the control group (t=

-4.10, -8.78; -4.23, -10.29; 4.20, 6.77; 5.55, 9.69; 5.24, 7.65, P < 0.05), and the levels of IL-6 and CD⁸⁺ in the 7th day after treatment were significantly lower than those in the control group (t = -4.55, -6.77, P < 0.05). The Glasgow score of the experimental group was significantly higher than that of the control group at one month after treatment, APACHE II score was lower and the length of hospitalization was significantly shorter, the difference was statistically significant (t = 7.74, 7.22, 8.74, P < 0.05). **Conclusion** $\omega - 3$ polyunsaturated fatty acid nutrition therapy can effectively reduce the level of inflammatory factors in patients with severe craniocerebral injury, effectively regulate immune function and improve prognosis.

[key words] ω -3 polyunsaturated fatty acids; severe craniocerebral injury; inflammatory factors; immune function; prognosis

重度颅脑损伤是颅脑最为严重的损伤,患者一般存在较长的昏迷期,身体处于长期应激状态,体内炎症反应较为严重,免疫功能受抑制,并发症(特别是感染)多,预后不良[12]。病人由于长期不能进食,消化和吸收功能大大减退,加之损伤导致的营养代谢失衡,因此,除及时诊断和抢救治疗外,营养支持治疗尤为重要。既往已有研究证实营养治疗可有效改善重度颅脑损伤患者免疫功能紊乱,促进免疫功能恢复,还可有效提升预后,但效果不甚明显[34]。近几年,营养支持制剂ω-3多不饱和脂肪酸已逐渐运用于各种重症患者的营养支持治疗中,同时还发现其存在调节炎症反应和免疫功能上的重大作用[5]。本次研究旨在探索ω-3多不饱和脂肪酸营养支持疗法对重型颅脑损伤患者炎性因子、免疫功能及预后影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018年1月至 2018年12月在 绍兴第二医院治疗的48例重型颅脑损伤患者,其中 男性33例、女性15例;年龄23~76岁,平均(45.42± 10.31)岁,格拉斯哥评分3~8分,平均(4.23±1.20)分。 纳入标准:①符合重型颅脑损伤诊断标准[6],经过 头颅 CT 确诊;②损伤后 6 h 内入院,治疗时间超过 2周;③格拉斯哥评分3~8分四。排除标准:①存在 颅脑原发疾病;②损伤前存在肝肾、心脏等器质性 疾病、糖尿病、血液系统疾病者。本次研究经过伦 理委员会批准,并经过患者家属的知情同意。采 用随机数字表法分为试验组和对照组,各24例,其 中试验组男性17例、女性7例;平均年龄(43.76± 10.72)岁;格拉斯哥评分(4.10±1.09)分;对照组男性 16例、女性8例;平均年龄(44.56±10.37)岁;格拉斯 哥评分(4.32±1.28)分。两组年龄、性别、格拉斯哥 评分比较,差异均无统计学意义(P均>0.05)。

- 1.2 方法 两组患者均接受等氮等热量的胃肠外营养支持治疗,即采用糖和脂肪乳双重能量供给。采用 Clifton 公式计算患者每日的能量消耗,平均给予每日所需热量 83 KJ·kg⁻¹·d⁻¹,能量供给比例 5:5~4:6。从每日所需能量的 25% 开始补给,按 25%比例逐步增加至全量。试验组在胃肠外营养支持治疗的基础上添加ω-3多不饱和脂肪酸(由无锡华瑞制药公司生产)2.0 ml·kg⁻¹·d⁻¹,输注时间设置为 16~20 h,治疗疗程为1周。
- 1.3 观察指标 ①炎性因子:于营养支持治疗前、治疗后第3天、治疗后第7天采用酶联免疫吸附法测定血清中炎性因子 C 反应蛋白 (C reaction protein, CRP)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α);②免疫功能:于营养支持治疗前、治疗后第3天、治疗后第7天测定血液中的免疫因子,包括 CD^{4+} 、 CD^{4+} / CD^{8+} 、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK);③治疗后3个月评估患者的格拉斯哥评分、急性生理与慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation, $APACHE \ II$);④住院天数。
- 1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件处理。计量 资料采用均数±标准差(\bar{x} ±s)表示,重复测量资料比较先进行重复测量资料的方差分析,然后再进行两 两比较,组间比较采用t检验。设P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后炎性因子水平比较见表1

由表 1 可见,组内比较:试验组各时间点的 CRP、IL-6、TNF- α 水平比较,差异均有统计学意义 (F分别=29.36、27.36、29.98,P均<0.05)。进一步 两两比较,试验组治疗后第 3天与治疗后 7天的 CRP、TNF- α 水平均明显低于治疗前(t分别=

-5.68、-8.88、6.66、7.89, P均<0.05), 治疗后第7天 CRP、IL-6、TNF-α水平明显低于第3天(t分别=-4.61、-4.61、-4.62, P均<0.05)。

组间比较:两组治疗前 CRP、IL-6、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义(t分别=1.22、1.23、1.10,P均>0.05)。试验组治疗后第 3天、治疗后第 7天

CRP、TNF- α 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义(t分别=-4.10、-8.78、-4.23、-10.29,P均 < 0.05),而两组治疗后第 3天 IL-6 水平比较,差异无统计学意义(t=-1.20,P>0.05),试验组治疗后第 7天 IL-6 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义(t=-4.55,P<0.05)。

表1 两组治疗前后炎性因子水平比较

组别		CRP/mg/L	IL-6/pg/ml	TNF–α/pg/ml
试验组	治疗前	77.56 ± 16.32	661.20 ± 145.50	25.98 ± 7.89
	治疗后第3天	54.87 ± 16.61**	593.99 ± 123.84	$19.75 \pm 7.00*$ #
	治疗后第7天	33.87 ± 13.09* ^{#△}	422.66 ± 111.56* [△]	13.87 ± 5.33* ^{#∆}
对照组	治疗前	79.04 ± 17.87	647.33 ± 125.33	26.17 ± 9.35
	治疗后第3天	61.46 ± 18.89	606.77 ± 120.65	24.98 ± 8.75
	治疗后第7天	58.38 ± 17.47	621.70 ± 115.49	25.97 ± 9.82

注:*:与同时点对照组比较,P < 0.05; * :与治疗前比较,P < 0.05; $^{\triangle}$:与治疗后第3天比较,P < 0.05。

2.2 两组治疗前后免疫功能比较见表2

表2 两组治疗前后免疫功能比较

组别		CD ⁴⁺ /%	CD ⁸⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺	NK/%
试验组	治疗前	20.50 ± 4.87	27.67 ± 5.88	0.73 ± 0.22	17.18 ± 6.12
	治疗后第3天	26.23 ± 7.12**	24.22 ± 5.44#	1.42 ± 0.55 **	$20.46 \pm 7.84^{**}$
	治疗后第7天	$33.96 \pm 11.86^{*^{\# \triangle}}$	$19.80 \pm 8.33^{*}$	$2.08 \pm 0.78 *^{\#\triangle}$	$27.50 \pm 7.29^{*\#}$
对照组	治疗前	19.83 ± 5.22	26.89 ± 6.77	0.80 ± 0.27	17.89 ± 6.37
	治疗后第3天	21.65 ± 8.22	25.98 ± 6.44	0.87 ± 0.44	17.99 ± 8.20
	治疗后第7天	23.56 ± 10.66	24.56 ± 8.55	1.18 ± 0.71	20.36 ± 8.15

注:*:与同时点对照组比较,P < 0.05;*:与治疗前比较,P < 0.05; $^{\triangle}$:与治疗后第3天比较,P < 0.05。

组间比较:两组治疗前 CD^{4+} 、 CD^{8+} 、 CD^{4+} /CD⁸⁺、NK 水平比较,差异均无统计学意义(t分别=1.20、1.22、1.00、1.10,P均>0.05)。试验组治疗后第3天、治疗后第7天 CD^{4+} 、 CD^{4+} 、NK 水平明显高于对照

组(t分别=4.20、6.77; 5.55、9.69; 5.24、7.65, P均 < 0.05), 两组治疗后第3天 CD^{8+} 水平比较,差异无统计学意义(t=1.02, P>0.05), 而试验组治疗后第7天 CD^{8+} 水平明显低于对照组(t=-6.77, P<0.05)。

2.3 两组治疗3个月后预后比较见表3

表3 两组治疗3个月后预后比较

组别	格拉斯哥评分/分	APACHE Ⅱ评分/分	住院天数/d
试验组	9.77 ± 0.67*	14.66 ± 1.32*	19.36 ± 2.20*
对照组	8.43 ± 0.52	17.55 ± 1.45	25.44 ± 2.60

注:*:与对照组比较,P<0.05。

由表3可见,与对照组比较,试验组治疗后的格拉斯哥评分明显增高,APACHE Ⅱ评分更低、住院天数明显缩短,差异均有统计学意义(t分别=7.74、7.22、8.74,P均<0.05)。

3 讨论

重型颅脑损伤是致残率、病死率较高的一种疾病,患者无法正常进食,消化功能障碍,因此一般昏迷3 d以上的患者,临床上应给予胃肠外营养支持,若长时间机体未得到充分的营养支持,胃肠道黏膜将逐渐萎缩,机体无足够能量促进愈合,加之肠道内细菌易位引发内源性感染,将对患者预后产生重大影响¹⁸。

重型颅脑损伤患者因局部细胞、血管、神经等的破坏,一般体内存在一定的炎症反应,继而诱发大量炎性因子(包括 CRP、TNF- α 、IL-6)的产生^[9,10]。本次研究发现,试验组治疗后第 3天、第 7天的 CRP、TNF- α 以及治疗后第 7天的 IL-6 均明显低于对照组(P均<0.05),证实了重型颅脑损伤患者体内存在一定的炎性反应,同时也提示 ω -3 多不饱和脂肪酸可改善炎症反应,可能与竞争性抑制 ω -6 多不饱和脂肪酸,降低 ω -6 多不饱和脂肪酸介导的炎症介质释放,反之增加血栓素-3、前列腺素-3 及白三烯-5 等炎性活性物质的合成等有关。

重型颅脑损伤患者体内还存在一定程度免疫功能的下降,其中细胞免疫反应最为明显。本次研究结果显示,试验组治疗后第3天、第7天的CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、NK水平均明显高于对照组,治疗后第7天的CD⁸⁺水平明显低于对照组(P均<0.05),这进一步提示了ω-3多不饱和脂肪酸对免疫功能的调节作用,可能与细胞因子或酶相关的黏附分子和基因表达、抑制促炎细胞因子的产生而对免疫功能进行调节。

在预后上,试验组治疗后的 APACHE II 评分、住院天数明显低于对照组,格拉斯哥评分明显高于对照组(P均<0.05),说明ω-3多不饱和脂肪酸对改善预后有重大效果。ω-3多不饱和脂肪酸属于人体必需脂肪酸^[11],不仅可在体内氧化供能,调节脂类合成、细胞因子释放、激活白细胞活性、活化内皮细胞,同时还能参与细胞结构组成^[12]。但是过量使用ω-3多不饱和脂肪酸还可导致加重出血倾向、引发脂质过氧化、造成神经过度兴奋等不良反应的发生,因此,临床应用时应加大重视。

综上所述,ω-3多不饱和脂肪酸营养治疗可有效降低重型颅脑损伤患者炎性因子水平,有效调节免疫功能及改善预后,将ω-3多不饱和脂肪酸用于

严重创伤患者的救治具有一定的理论基础。

参考文献

- 1 孙悦,黄士宏,叶慧.优质护理服务模式应用于ICU重度颅脑损伤患者的效果观察[J].中国现代药物应用,2017,11(14):155-156.
- 2 Jiang WW, Wang QH, Liao YJ, et al.Effects of dexmedetomidine on TNF-α and interleukin-2 in serum of rats with severe craniocerebral injury[J].BMC Anesthesiology, 2017, 17(1):130.
- 3 卢珊,于红,张君,等.肠内营养支持护理对重型颅脑损伤患者预后的影响效果[J].中外医学研究,2017,15(28):104-105.
- 4 Chapple LS, Deane AM, Heyland DK, et al. Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury[J]. Clinical Nutrition, 2016, 35(6):1315-1322.
- 5 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.
- 6 翟红燕,张启田,梁青.重症颅脑损伤患者发生肺部感染的危险因素及防治[J].中国感染控制杂志,2017,16(2):182-185.
- 7 刘振兴,白祥琰,刘显灼,等.全面无反应性量表评分和格拉斯哥昏迷量表评分对脑创伤患者早期预后预测作用的Meta分析[J].中国全科医学,2018,21(8):940-943.
- 8 陈玮,李尧,王芬芬,等.低热量肠内营养对急性期重型 创伤性脑损伤患者的疗效[J].中华创伤杂志,2016,32 (2):124-127.
- 9 鲁增,龙振海.重组 EPO 辅助治疗对重度颅脑损伤患者神经功能恢复、炎症反应、红细胞糖代谢的影响[J].海南医学院学报,2017,23(2):213-216.
- 10 Roomruangwong C, Kanchanatawan B, Sirivichayakul S, et al.Lower serum zinc and higher CRP strongly predict prenatal depression and physio-somatic symptoms, which all together predict postnatal depressive symptoms [J].Mol Neurobiol, 2017, 54(2):1500-1512.
- 11 陈祥荣,王翠娥,谢宝缘,等.含ω-3多不饱和脂肪酸肠内免疫营养支持对重型颅脑损伤患者伤后炎症反应和肠黏膜屏障功能的影响[J].中华临床营养杂志,2018,12 (1);23-25.
- 12 李霞, 雷涛.ω-3多不饱和脂肪酸对脂代谢与骨代谢的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2):163-166.

(收稿日期 2018-12-12) (本文编辑 蔡华波)