

全胃肠外营养联合 ω -3 鱼油脂肪乳对全身炎症反应综合征患者血清炎症介质释放的影响

邹秀丽, 吴铁军, 曲爱君, 田 辉

(山东省聊城市人民医院 ICU, 山东 临清 252000)

【摘要】 目的 探讨 ω -3 鱼油脂肪乳对全身炎症反应综合征(SIRS)患者血清炎症介质释放的影响。方法 选择 2006 年 6 月—2007 年 6 月入住本院重症加强治疗病房(ICU)的 SIRS 患者 40 例,随机分为常规全胃肠外营养(TPN)组(A 组, 20 例)和 ω -3 鱼油脂肪乳+TPN 组(B 组, 20 例)。两组患者均接受等氮、等热量的 TPN, 每日所需热量 83.68 kJ/kg、氮入量 0.2 g/kg。B 组加用 ω -3 鱼油脂肪乳 1~2 ml \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, 共 7 d。治疗前及治疗 1、3 和 7 d 分别检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6 的浓度。统计两组患者 ICU 住院时间、多器官功能障碍综合征(MODS)发生率及 28 d 病死率。结果 与常规 TPN 治疗比较, 加用 ω -3 鱼油脂肪乳治疗后不同时间点血清 TNF- α 、IL-1、IL-6 均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); ICU 住院时间明显缩短[(15.8 \pm 2.3)d 比(11.5 \pm 2.4)d, $P < 0.05$]; MODS 发生率显著下降(75% 比 50%, $P < 0.05$); 28 d 病死率有所降低, 但差异无统计学意义(25% 比 10%, $P > 0.05$)。结论 ω -3 鱼油脂肪乳可降低 SIRS 患者 TNF- α 、IL-1、IL-6 的水平, 从而起到阻断 SIRS 向 MODS 转化的作用, 减少 MODS 的发生, 缩短 ICU 住院时间, 提高危重患者抢救成功率。

【关键词】 ω -3 鱼油脂肪乳; 全身炎症反应综合征; 炎症介质

中图分类号: R365 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2008)05-0259-03

Effects of ω -3 fish oil fat emulsion combined with total parenteral nutrition on the release of pro-inflammatory cytokines in patients with systemic inflammatory response syndrome ZOU Xiu-li, WU Tie-jun, QU Ai-jun, TIAN Hui. Intensive Care Unit, Liaocheng People's Hospital, Linqing 252000, Shandong, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of ω -3 fish oil fat emulsion on the release of pro-inflammatory cytokines in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Methods Forty patients with SIRS in the intensive care unit (ICU) from June 2006 to June 2007 were randomly divided into routine total parenteral nutrition (TPN) group (group A, 20 cases) and ω -3 fish oil fat emulsion + TPN treatment group (group B, 20 cases). All the patients received treatment of parenteral nutrition with equal nitrogen content and calories. The caloric value given was 83.68 kJ \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, with 0.2 g \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ of nitrogen. Group A patients received routine TPN, and group B patients received TPN with ω -3 fish oil fat emulsion 1-2 ml \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, and both regimes lasted for 7 days. The levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) and IL-6 were checked before the treatment, and on the 1st, 3rd and 7th day after the beginning of the treatment. The duration in ICU, the incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and the mortality rates in 28 days of the two groups were also assessed. Results Compared with the routine treatment group, the levels of serum TNF- α , IL-1, and IL-6 in the ω -3 fish oil fat emulsion + TPN treatment group were lower markedly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) at different time points. ICU stay of group B was shorter [(15.8 \pm 2.3) days vs. (11.5 \pm 2.4) days, $P < 0.05$], and the incidence of MODS was also reduced obviously than that in group A (75% vs. 50%, $P < 0.05$). But the difference of 28-day mortality did not reach statistical significance between the two groups (25% vs. 10%, $P > 0.05$). Conclusion The emulsion of ω -3 fish oil fat seems to have a protective effect on patients with SIRS through decreasing the levels of serum TNF- α , IL-1 and IL-6, thus reducing the incidence of MODS, shortening the ICU stay, and increasing the survival rate of serious patients.

【Key words】 ω -3 fish oil fat emulsion; systemic inflammatory response syndrome; inflammatory cytokine

全身炎症反应综合征(SIRS)是由各种感染或非感染因素作用于机体而引起的一种全身性炎症反应,主要表现为全身高代谢状态和多种炎症介质的失控性释放,最终可导致多器官功能障碍综合征(MODS)。炎症介质和细胞因子的失控性释放是SIRS向MODS转化的关键。本研究中采用在SIRS患者全胃肠外营养(TPN)治疗过程中加用 ω -3鱼油脂肪乳,观察临床疗效及患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)和IL-6的改变,探讨 ω -3鱼油脂肪乳对炎症介质释放的影响及其可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择2006年6月—2007年6月入住本院重症加强治疗病房(ICU)的40例SIRS患者,诊断均符合1992年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)推荐标准^[1]及1995年庐山全国危重病学术会议标准^[2]。入选条件:急性生理学及慢性健康状况评分系统I(APACHE I)评分15~20分;存在胃肠道功能障碍,不能耐受肠内营养或有肠内营养禁忌证;肠外营养时间超过7d。按随机原则将患者分为常规TPN组(A组,20例)和 ω -3鱼油脂肪乳+TPN组(B组,20例)。A组男15例,女5例,APACHE I评分(16.7±1.3)分;B组男16例,女4例,APACHE I评分(16.3±1.5)分。A组原发病:重症急性胰腺炎(SAP)4例,多发性创伤5例,心肺复苏(CPR)后3例,慢性阻塞性肺疾病(COPD)2例,恶性肿瘤2例,消化道大出血4例;B组分别为5、4、3、3、2和3例。两组一般资料比较差异无统计学意义(P 均>0.05),有可比性。

1.2 治疗方法:A组患者接受等氮、等热量TPN,每日所需热量83.68 kJ/kg,采用糖、脂双能源供能方法,葡萄糖热量和脂肪热量比例为1:1。氨基酸入量1.2 g·kg⁻¹·d⁻¹,氮与热量比例为1:100。胰岛素与葡萄糖按1:4的比例配置,适量给予维生素及微量元素。B组在常规TPN基础上加用 ω -3鱼油脂肪乳(无锡华瑞制药有限公司生产,批号:UK1580)1~2 ml·kg⁻¹·d⁻¹,每日输入16~20 h,共7d。

1.3 观察指标:对每例患者进行APACHE I评分。两组患者于TPN治疗前及治疗后1、3和7d分别采静脉血5 ml,分离血清后于-80℃保存,成批检测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定TNF- α 、IL-1、IL-6含量,试剂盒由深圳晶美股份有限公司提供,操作按说明书要求进行。

1.4 统计学方法:采用SPSS 10.0软件包处理。计量资料以均数±标准差(\bar{x} ± s)表示,组间比较采用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验, P <0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组细胞因子水平比较(表1):与A组比较,B组治疗后各时间点TNF- α 、IL-1、IL-6均明显降低(P <0.05或 P <0.01)。B组治疗3d后TNF- α 、IL-1、IL-6均较治疗前明显降低(P 均<0.01)。

表1 两组SIRS患者不同时间点血清TNF- α 、IL-1和IL-6含量的比较(\bar{x} ± s) ng/L

组别	时间	例数	TNF- α	IL-1	IL-6
A组	治疗前	20	350.4±170.2	142.4±75.5	214.5±121.3
	治疗1d	20	390.5±180.5	168.6±83.6	245.5±142.4
	治疗3d	20	365.8±167.3	158.6±87.2	186.4±128.5
	治疗7d	17	305.0±143.7	126.8±69.5	156.4±95.4
B组	治疗前	20	365.5±176.2	139.4±74.3	210.2±113.5
	治疗1d	20	356.2±163.5 ^a	141.5±60.5 ^a	219.5±103.3 ^a
	治疗3d	20	310.2±135.5 ^{bc}	106.5±64.5 ^{bc}	158.9±73.4 ^{cc}
	治疗7d	19	206.6±101.9 ^{bc}	96.3±46.5 ^{cc}	110.5±61.5 ^{bc}

注:与A组同期比较,^a P <0.05,^b P <0.01;与本组治疗前比较,^c P <0.01

2.2 两组ICU住院时间、MODS发生率及28d病死率比较(表2):与A组比较,B组ICU住院时间明显缩短,MODS发生率显著下降(P 均<0.05),28d病死率有所降低,但差异无统计学意义。

表2 两组SIRS患者ICU住院时间、MODS发生率及28d病死率的比较

组别	例数	ICU住院时间 (\bar{x} ± s ,d)	MODS发生率 [% (例)]	28d病死率 [% (例)]
A组	20	15.8±2.3	75(15)	25(5)
B组	20	11.5±2.4 ^a	50(10) ^a	10(2)

注:与A组比较,^a P <0.05

3 讨论

目前普遍认为:当机体受到各种严重感染、创伤(包括手术)、烧伤、休克、胰腺炎以及再灌注损伤等感染与非感染因素刺激时引起损伤或打击过大,机体的炎症反应容易失控,从而形成SIRS。这种连锁性反应一旦触发,即使原发因素消除或减弱,反应仍可继续,最终可发展为低血压或MODS,后者是导致死亡的主要原因。研究表明,超过50%的ICU患者或超过80%的外科ICU患者会发生SIRS^[3]。鉴于SIRS与MODS存在密切的联系,及时控制SIRS是治疗成败的关键^[4],而SIRS的本质是炎症介质与细胞因子失控性释放的结果。细胞因子种类繁多,

其中以 TNF- α 与 SIRS 和 MODS 发病关系最为密切^[5]。TNF- α 是多种细胞产生的具有广泛生物学活性的细胞因子,是参与炎症反应最重要的介质之一,对其他细胞因子(IL-1、IL-6)参与炎症反应起诱导和调节作用,可促进内皮细胞黏附分子的产生,增加血管内皮细胞的通透性等,同时还可诱导花生四烯酸代谢产物的释放,并和脂质过氧化及氧自由基的产生有关,引起严重的组织细胞损伤。IL-1 可作为全身炎症反应严重程度的指标^[6]。IL-6 已被确定为 B 细胞生长因子,系由肺巨噬细胞和其他细胞激活所产生,能被 IL-1 和 TNF- α 诱导。在 SIRS 的病理过程中, TNF- α 、IL-1、IL-6 是重要的炎症细胞因子,共同调节着 SIRS 的发生发展。

在 多 不 饱 和 脂 肪 酸 中, ω -3 族 的 α -亚麻酸和 ω -6 族的亚油酸属于必需脂肪酸。亚麻酸的重要产物二十碳五烯酸(EPA)则是二十烷类(如前列腺素、血栓烷、ILs 及其他脂类物质)合成的前体物质,增加 EPA 衍生的介质类物质合成能够减少前炎症介质(前列腺素 2 系列、白细胞三烯 4 系列)、增加抗炎介质(前列腺素 3 系列、白细胞三烯 5 系列)的释放,调节免疫系统,阻断过度炎症反应;亚麻酸的另一重要产物二十二碳六烯酸(DHA)是膜磷脂结构中重要的组成部分,深海鱼油中富含 ω -3 脂肪酸,研究发现,鱼油对炎症反应的调节明显偏向 ω -3 的作用方向^[7]。较早期的研究发现,调整膳食中 ω -3 脂肪酸与 ω -6 脂肪酸的摄入比例,可以改变细胞膜磷脂组成和脂肪组织中的脂肪酸构成。肠外给予鱼油脂肪乳可以升高各类组织细胞(血浆、血小板、红细胞和淋巴细胞)中 ω -3 脂肪酸的含量,同时还可显著降低 ω -6 脂肪酸的含量^[8]。

有研究表明,经过 ω -3 鱼油脂肪乳治疗 5 d 后,患者体内丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、脂酶和胆红素水平均明显下降^[9]。Kelbel 等^[10]发现,给大鼠静脉注射 ω -3 鱼油脂肪乳可以减少肠道菌群移位。Heller 等^[11]发现, ω -3 鱼油脂肪乳可降低严重感染患者 C-反应蛋白水平,具有抑制促炎介质和改善受损中性粒细胞的功能,可明显减少抗生素用量。在本研究中,两组患者的 APACHE I 评分差异无统计学意义,说明两组患者的病情危重程度相当,且原发病构成基本相同,故可排除由于分组或原发病不同造成对结果的影响。本研究结果显示,TPN 联用 ω -3 鱼油脂肪乳可降低 SIRS 患者炎症介质如 TNF- α 、IL-1、IL-6 的释放,阻断 SIRS 向 MODS 转化,从而减少 MODS 的发生率,并缩短

ICU 住院时间。但两组患者 28 d 病死率比较无明显差异,这可能与样本量太少有关。此外,影响 SIRS 患者预后的因素很多,主要与病情的严重程度和发生衰竭的脏器数目有关,并非单一某种药物或治疗能改变患者的最终预后。Endres 等^[12]通过对接受 TPN 超过 7 d 的各类患者研究发现,应用 ω -3 鱼油脂肪乳可减少炎症介质 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TNF- β 的合成与释放,从而减轻炎症反应,同时也可减少炎症介质诱导的前列腺素 E₂ 和血栓烷 B₂ 的产生。

综上所述, ω -3 鱼油脂肪乳可影响炎症介质 TNF- α 、IL-1、IL-6 的释放,抑制炎症反应,阻断 SIRS 向 MODS 转化,减少 MODS 的发生,从而缩短危重患者 ICU 住院时间,降低住院费用,提高危重患者抢救成功率。

参考文献

- [1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 101(6):1644-1655.
- [2] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7(6):346-347.
- [3] Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response[J]. Intensive Care Med, 2000, 26 (Suppl 1): S64-74.
- [4] 景炳文. 乌司他丁在急危重症临床应用的进展[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2):117-120.
- [5] 卞建民, 王书奎, 江滨, 等. 多种细胞因子监测对严重感染患者的意义[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(6):353-355.
- [6] Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, et al. Inflammatory cytokines in patients with persistence of ARDS[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 154(3 Pt 1):602-611.
- [7] Fürst P, Kuhn KS. Fish oil emulsions; what benefits can they bring[J]? Clin Nutr, 2000, 19(1):7-14.
- [8] Harbig LS. Dietary n-6 and n-3 fatty acids in immunity and autoimmune disease[J]. Proc Nutr Soc, 1998, 57(4):555-562.
- [9] Heller AR, Fischer S, Rössler T, et al. Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery [J]. Br J Nutr, 2002, 87 (Suppl 1):S95-101.
- [10] Kelbel I. Effects of n-3 fatty acids on immune function; a double-blind, randomized trial of fish oil based infusion in post-operative patients[J]. Clin Nutr, 2002, 21(1):36-37.
- [11] Heller AR, Rössler S, Litz RJ, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome[J]. Crit Care Med, 2006, 34(4):972-979.
- [12] Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of IL-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells[J]. N Engl J Med, 1989, 320(5):265-271.

(收稿日期:2008-01-04 修回日期:2008-07-23)

(本文编辑:李银平)