

ω-3 多不饱和脂肪酸在治疗 重度颅脑外伤并发肺部感染中的临床应用

刘 成^{1,2} 张 泓¹

[摘要]目的:观察 ω-3 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)在重度颅脑外伤并发肺部感染治疗中的应用效果。方法:将 56 例重度颅脑外伤并发肺部感染的患者随机均分为对照组和干预组,干预组在对照组治疗的基础上加用 ω-3 PUFAs。2 组患者均完善相关检查,常规治疗为抗感染、脱水降颅压等,均建立人工气道(气管插管或气管切开)及机械通气,均给予能量补充 105~125 kJ·kg⁻¹·d⁻¹,干预组中部分热量由 ω-3 PUFAs 的脂肪乳剂来提供。分别于治疗前及治疗第 2、4、7 天监测患者当日最高体温、呼吸频率、心率、白细胞计数及氧合指数,比较 2 组患者的预后、ICU 停留时间、呼吸机使用时间和 ICU 期间的费用。结果:2 组的临床指标在第 2 天比较差异无统计学意义($P>0.05$);2 组患者的生命体征和白细胞计数均呈下降趋势,氧合指数呈上升趋势,与时间呈相关性,干预组在第 4 和 7 天较对照组更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$ ~ $P<0.01$);第 7 天观察患者预后转归 2 组差异无统计学意义($P>0.05$);在呼吸机使用时间、ICU 停留时间及费用差异均有统计学意义($P<0.01$)。结论:ω-3 PUFAs 对重度颅脑外伤并发肺部感染患者机体有一定的保护作用。

[关键词] 肺部感染; 颅脑外伤; ω-3 多不饱和脂肪酸

[中国图书资料分类法分类号] R 631 **[文献标识码]** A

Clinical application of ω-3 polyunsaturated fatty acids in severe brain injury complicated by lung infection

LIU Cheng^{1,2} ZHANG Hong¹

(1. Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui 230032;

2. ICU, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To observe therapy effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids in severe brain injury complicated by lung infection. **Methods:** Fifty-six cases of severe brain injury in patients with pulmonary infection were randomly divided into control group and Ewing group. Before division, all the patients were given the relevant examination and treatments such as antibiotics, reducing intracranial pressure, as well as endotracheal intubation, ventilator application and post-tracheotomy. Both groups were given energy supplement 105~125 kJ·kg⁻¹·d⁻¹, but in Ewing group, some of the heat were provided by the fat emulsion of ω-3 fatty acids. On the 0th, 2nd, 4th and 7th day, patients' maximum day temperature, respiratory rate, heart rate, white blood cell, oxygenation index were monitored and finally prognosis, ICU stay time, ventilation time and an average cost of the two groups of patients during ICU stay time were recorded. **Results:** The control group and Ewing group with positive anti-infection treatments are getting better. Clinical indicators of Ewing group and the control group on the 2nd day were not statistically significant ($P>0.05$). The vital signs (temperature, heart rate, respiration) and white blood cells of the two groups of patients showed downward trend over time, while the oxygenation index showed an upward trend over time, which is more significant for Ewing group on the 4th and 7th day compared with the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$ ~ $P<0.01$). After the 7-day observation in the prognosis outcome, the two groups showed no significant differences, not statistically significant ($P>0.05$). However, in the average ventilator time, ICU length of stay and cost, the two groups has significant differences, with statistical significance ($P<0.01$). **Conclusions:** ω-3 polyunsaturated fatty acids on severe brain injury in patients with pulmonary infection in the body has a protective effect.

[Key words] severe brain injury; lung infection; ω-3 polyunsaturated fatty acids

多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids,

PUFAs)是人体不可缺少的营养物质,其中以 ω-3 PUFAs 尤为重要。有研究^[1]表明,富含 ω-3 PUFAs 的脂肪乳具有抗炎、抗血栓、抗心律失常和免疫调节的作用。近年来,随着 ω-3 PUFAs 作为免疫营养的重要组成部分^[2]受到越来越多的关注,在临床多种疾病中有着很好的应用前景,尤其在脓毒症、全身炎症反应综合征、严重创伤、外科大手术后等重症患者

[收稿日期] 2011-08-12

[作者单位] 1. 安徽医科大学第一附属医院 急诊内科,安徽 合肥 230032; 2. 蚌埠医学院第一附属医院 ICU,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 刘 成(1982-)男,硕士研究生,住院医师。

[通讯作者] 张 泓,硕士研究生导师,主任医师,教授。

的治疗上取得较好的疗效。目前 ω -3PUFAs 因其独特的生理功能和其对阻断过度炎症反应和保护重要器官功能作用成为临床营养学研究的热点,本研究旨在观察 ω -3PUFAs 在重度颅脑外伤并发肺部感染治疗中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 10 月至 2011 年 6 月,蚌埠医学院第一附属医院重症监护治疗病房(ICU)收治重度颅脑损伤患者 56 例,男 38 例,女 18 例;年龄 20~59 岁。其中交通事故 32 例,高空坠落伤 13 例,砸伤 8 例,钝器伤 3 例。

1.2 分组 患者入 ICU 后,通过抽号的方法随机均分为对照组和干预组,干预组治疗中加用 ω -3PUFAs。2 组患者均完善相关检查,常规治疗为抗感染、祛痰、脱水降颅压、保护脑细胞、调节水电解质酸碱失衡、营养支持等,治疗期间均建立人工气道(气管插管或气管切开)及机械通气。2 组都给予能量补充 $105 \sim 125 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,其中干预组中部分热量由 ω -3PUFAs 的脂肪乳剂(每天 100 ml)来提供。未出现禁忌证情况下,连续使用 7 d。2 组患者在年龄、体重、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、肺部感染评分和肺部感染时间均具有可比性($P > 0.05$)(见表 1)。

表 1 2 组患者一般资料比较($n_i = 28; \bar{x} \pm s$)

分组	男	女	年龄 (岁)	体重 (kg)	GCS 评分 (分)	肺部感染 评分(分)	肺部感染 时间(d)
对照组	17	11	38.6 ± 10.0	71.6 ± 12.5	4.6 ± 1.2	9.6 ± 1.1	7.75 ± 1.97
干预组	21	7	40.0 ± 11.4	67.0 ± 11.6	4.8 ± 1.3	9.5 ± 1.1	7.39 ± 1.83
合计	38	18	—	—	—	—	—
<i>t</i>	1.31*		0.49	1.43	0.60	0.34	0.71
<i>P</i>	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

* 示 χ^2 值

1.3 观察指标 56 例患者入 ICU 时(第 0 天)和入 ICU 后第 2、4、7 天监测每日最高体温、呼吸频率、心率,采集患者外周静脉血以及桡动脉或股动脉血标本 2~3 ml,分别检测白细胞和血气分析(美国 i-stat)检测动脉血氧分压,记录检测结果;比较 2 组患者的肺部感染控制情况、ICU 治疗时间、呼吸机使用时间和 ICU 治疗期间的费用。

1.4 预后判断标准 (1) 观察 7 d 后患者肺部感染控制情况。肺内感染控制标准:气道分泌物明显减少,体温 $< 38 \text{ }^\circ\text{C}$,白细胞总数及分类正常,呼吸音清晰。(2) 根据肺内感染控制标准将患者临床转归(患者均以第 7 天为观察终点)将其分为显效、好转和恶化。其中显效指病情明显好转,达到肺部感染控制标准;好转指病情好转,但未达到肺部感染控制标准;恶化包括病情无变化或加重或死亡。

1.5 统计学方法 采用 *t* 检验、秩和检验和 χ^2 检验。

2 结果

2 组患者生命体征和白细胞计数随着治疗的进展均呈下降趋势,氧合指数呈上升趋势,干预组在第 4 天和第 7 天与对照组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 2);2 组患者预后差异

无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3);干预组患者使用呼吸机时间、ICU 治疗时间和费用均低于对照组($P < 0.05$)(见表 4)。

表 2 2 组患者临床指标结果比较($\bar{x} \pm s$)

分组	体温 ($^\circ\text{C}$)	心率 (次/分)	呼吸 (次/分)	白细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	氧合 指数
第 0 天					
对照组	38.95 ± 0.69	126.11 ± 17.28	33.11 ± 4.57	14.69 ± 2.88	213.26 ± 41.61
干预组	38.92 ± 0.70	123.11 ± 17.68	33.04 ± 3.96	13.97 ± 2.80	193.39 ± 35.15
<i>t</i>	0.16	0.64	0.06	0.95	1.93
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
第 2 天					
对照组	38.52 ± 0.50	115.29 ± 13.83	30.00 ± 3.0	13.54 ± 2.22	255.13 ± 41.01
干预组	38.54 ± 0.48	116.64 ± 16.60	29.79 ± 3.01	12.96 ± 2.22	252.65 ± 40.57
<i>t</i>	0.15	0.33	0.26	0.98	0.23
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
第 4 天					
对照组	38.13 ± 0.47	111.39 ± 12.09	26.82 ± 3.10	12.60 ± 1.84	300.96 ± 34.95
干预组	37.82 ± 0.50	101.11 ± 14.12	24.39 ± 3.35	10.71 ± 1.3	343.99 ± 46.74
<i>t</i>	2.39	2.93	2.08	4.39	3.90
<i>P</i>	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01
第 7 天					
对照组	37.58 ± 0.46	98.79 ± 12.46	22.71 ± 3.13	11.22 ± 1.63	354.45 ± 40.79
干预组	37.04 ± 0.55	81.93 ± 8.78	19.68 ± 2.72	8.40 ± 1.21	441.45 ± 52.26
<i>t</i>	3.99	5.85	4.15	7.36	6.94
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表3 2组患者肺部感染控制比较(n)

分组	n	显效	好转	恶化	u_c	P
对照组	28	8	16	4		
干预组	28	11	15	2	1.02	>0.05
合计	56	19	31	6		

表4 2组患者住院治疗相关情况比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	呼吸机使用时间(d)	ICU治疗时间(d)	ICU期间花费(万元)
对照组	28	7.46 ± 1.62	13.42 ± 2.82	4.09 ± 0.88
干预组	28	5.21 ± 1.57	10.45 ± 2.46	3.42 ± 0.77
t	—	5.28	4.20	3.03
P	—	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

重度颅脑损伤是人类创伤第一位死亡原因。虽然在对重度颅脑损伤的治疗已经有了一套比较成熟的方法,但是后期仍容易出现并发症,尤其是继发性肺部感染。肺部感染并发症在重度颅脑损伤后死亡的颅外因素中占首位。当重度颅脑损伤患者发生肺部感染时,机体会产生炎症反应,受控的炎症反应是机体正常的保护反应,它对机体的组织修复是有利的。但当患者病情加重,机体内的炎症反应剧烈,免疫功能会受到抑制,当机体内抗炎促炎失衡时,就会发生全身炎症反应综合征(SIRS),从而进一步出现多器官功能衰竭,最终导致患者死亡。因此,在临床工作中,我们经常使用抗生素来对抗肺部感染,而对机体内的炎症反应如何干预调节,是临床研究中新的方向。

重度颅脑损伤后出现肺部感染,均可能诱发SIRS,甚至导致多器官功能障碍综合征。而我们所讲的炎症反应中,SIRS只是此反应的一个方面,而另一方面则是抗炎反应综合征(CARS)。所以我们要动态地观察机体炎症反应的发展。当机体内环境稳定时提示SIRS和CARS处于平衡状态,出现血管功能障碍、器官功能不全时提示以SIRS为主,出现免疫系统功能抑制时提示CARS为主。所以很多学者在调控炎症反应方面做了大量的研究工作,其中通过十几年的研究表明,富含 $\omega-3$ PUFAs的脂肪乳具有抗炎、抗血栓和免疫调节的作用,所以 $\omega-3$ PUFAs做为免疫营养的重要组成部分受到越来越多的关注。相对于传统的脂肪乳剂, $\omega-3$ PUFAs因其独特的生理功能和其对阻断过度炎症反应和保护重要器官功能等方面的作用而成为临床营养学研究的

热点,能够起到营养和药理的作用。因而 $\omega-3$ PUFAs应用于颅脑损伤并发肺部感染的救治具有一定的理论基础。

$\omega-3$ PUFAs包括亚麻酸及其衍生物二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA),可以通过多种机制调控机体的炎症反应和免疫功能,影响多种免疫细胞的功能。 $\omega-3$ PUFAs可竞争性抑制环氧化酶对细胞膜上磷脂中的不饱和脂肪酸(AA)的氧化作用,减少AA产物的生成。体外研究和动物实验^[3]均发现, $\omega-3$ PUFAs可下调内毒素和细胞因子诱导的环氧化酶-2表达,并与细胞膜表面Toll样受体2有关。因此,细胞膜上的 $\omega-3$ PUFAs增加能抑制花生四烯酸的氧化代谢产物。此外, $\omega-3$ PUFAs能够与AA竞争脂过氧化酶,并减少白细胞三烯4以及血栓烷2的生成,从而减少来源于AA的炎性介质,减轻炎症反应。所以,我们认为 $\omega-3$ PUFAs可以通过影响酶的作用减少炎症介质的形成来抑制炎症和免疫反应。近年来,多数研究^[4]表明,用 $\omega-3$ PUFAs培养出来的细胞如淋巴细胞,能够改变其膜的磷脂结构,从而增加膜的流动性,并呈剂量反应性^[4]。 $\omega-3$ PUFAs通过改变细胞膜的组成,也能影响膜上的受体空间构象,调节离子通道的功能,抑制信号转导,从而抑制细胞的炎症反应和免疫功能^[5-6]。随着研究的进一步深入,新的机制陆续阐明。其中包括对基因表达影响和细胞信号转导的研究,DHA在体外可以显著抑制人树突细胞多种基因的表达,包括细胞因子白细胞介素-12、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等,其水平的下调可以显著抑制其介导的T淋巴细胞的免疫应答反应,进而对机体的免疫炎症反应产生抑制^[7]。Singer等^[8]研究显示, $\omega-3$ PUFAs也对膜受体和核受体介导的信号转导和细胞因子表达有作用。 $\omega-3$ PUFAs对基因表达调控过程中核转录因子- κ B和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)起关键性的作用。EPA和DHA能增加肾小管上皮细胞内PPAR表达,降低炎症介质产生,PPAR阻断剂使用后,会抑制EPA和DHA的抗炎作用。在本研究中,2组患者的生命体征(体温、心率、呼吸)和白细胞均随着时间的推移而呈下降趋势,而氧合指数随着时间呈上升趋势,其中干预组在第4和7天较对照组更明显,差异有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。此结果提示在应用 $\omega-3$ PUFAs后,肺部感染造成的炎症反应能够减轻。

本次研究以第7天为观察点评价患者的转归,2组差异无统计学意义。提示 $\omega-3$ PUFAs对肺部感染

(下转第1327页)

呈剂量依赖性。氟尿嘧啶是治疗胃癌的常用药物,为抗代谢类,作用于细胞分裂 S 期的特异药物,但半衰期短,仅 16~20 min,所以多采用持续静脉输注以提高疗效。卡培他滨为新近用于临床的氟尿嘧啶前体药物,口服后经胃肠道吸收而不被破坏,在体内经 3 种酶代谢缓慢转化为氟尿嘧啶后发挥抗肿瘤作用。其代谢最后一步所需要的胸苷磷酸化酶,在肿瘤组织中的浓度远高于正常组织,所以口服卡培他滨后肿瘤组织内的氟尿嘧啶浓度远高于正常组织^[4]。卡培他滨在体内经酶激活是使之成为具有靶向作用而不良反应显著降低的药物^[5]。

本研究不良反应以外周神经炎、骨髓抑制最为常见,前者为奥沙利铂的主要毒性,多为 I、II 度,停药后逐渐恢复;其次为恶心、呕吐、腹泻和黏膜炎。2 组间 3、4 级毒性发生率都不高,可能与患者接受治疗周期数较少、药物累积剂量较低有关。XELOX 组手足综合征发生率明显高于 EOF 组,但多为 I、II 度,患者可以耐受。绝大多数不良反应为 I、II 度,对症治疗后恢复较快,停药后可缓解或消失。卡培他滨为口服药物,较之氟尿嘧啶持续静脉滴注更方便,易为年老体弱患者所接受。EOF 组脱发、胃肠道反应及白细胞减少发生率高于 XELOX 组,但两方案的不良反应都在可耐受的范围之内。因此,我们认为 XELOX 方案与 EOF 方案治疗晚期胃癌均显示较好的抗肿瘤效果,均可作为安全有效的临床方案应用。本研究复治病例 EOF 组有效率为 3/9

高于 XELOX 组的 2/8,但差异无统计学意义。卡培他滨口服使用方便,中重度胃肠道反应及骨髓抑制较少发生,部分患者对 XELOX 方案更易耐受,尤其是一些年老体弱或骨髓耐受差的患者;而年轻、心功能良好,需要近期有效率较高的复治病例或不能耐受卡培他滨引起的手足综合征的患者,可选用 EOF 方案。本研究由于样本量少,仅观察近期疗效,未能有疾病进展时间和生存时间的总结,尚待扩大样本量、加强随访,进一步观察比较 2 组方案在晚期胃癌治疗方案远期疗效和不良反应。

[参 考 文 献]

- [1] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 589.
- [2] 金懋林. 胃癌化学治疗的发展与运用[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(10): 792-798.
- [3] Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(4): 658-663.
- [4] 李瑞超, 郑丽君, 胡广原. 奥沙利铂联合甲酰四氢叶酸钙、氟尿嘧啶和联合希罗达两周方案治疗晚期胃癌的研究[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(12): 821-823.
- [5] Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(8): 2282-2292.

(本文编辑 马启)

(上接第 1324 页)

患者的转归没有决定性的影响,治疗的基础仍是抗感染等。但是在呼吸机使用时间、ICU 治疗时间和费用三方面,干预组比对照组有优势,2 组差异有统计学意义($P < 0.01$),提示我们使用 $\omega-3$ PUFAs 后,能使患者恢复更快,减少在 ICU 治疗时间和花费,对患者更有利。

综上所述,重度颅脑外伤并发肺部感染的患者,在应用 $\omega-3$ PUFAs 后能够调节全身炎症反应,一定程度上能够减少患者住院时间和花费,但是由于临床工作中的存在各种问题,比如科室协调合作、患者家庭经济等,都对预后的评价产生一定的影响,仍需大样本进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Zamaria N. Alteration of polyunsaturated fatty acid status and metabolism in health and disease[J]. Reprod Nutr Dev, 2004, 44(3): 273-282.
- [2] Baumann F, Bjeljac M, Kollias SS, et al. Combined thalidomide and

temozolomide treatment in patients with glioblastoma multiforme[J]. J Neurooncol, 2004, 67(1/2): 191-200.

- [3] Ait-Said F, Elalamy L, Werts C, et al. Inhibition by eicosapentaenoic acid of IL-1 beta-induced PGHS-2 expression in human microvascular endothelial cells: Involvement of lipoxygenase-derived metabolites and P38MARK Pathway[J]. Biochim Biophys Acta, 2003, 1631(1): 77-84.
- [4] Nano JL, Nobili C, Girard-Pipau F, et al. Effects of fatty acids on the growth of Caco-2 cells[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2003, 69(4): 207-215.
- [5] 王新颖, 黎介寿. $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸影响炎症和免疫功能的基础研究[J]. 肠外与肠内营养, 2007, 14(1): 54-58.
- [6] 芦灵军, 陈晓理. $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸与炎症反应[J]. 国外医学: 外科学分册, 2002, 29(6): 340-343.
- [7] 汪颀, 黎介寿. $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸对免疫细胞功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11(5): 304-308.
- [8] Singer P, Shapiro H, Theilla M, et al. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(9): 1580-1592.

(本文编辑 姚仁斌)