

· 临床研究 ·

# $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液治疗重症急性胰腺炎的临床疗效研究\*

唐碧波<sup>1</sup>, 胡东辉<sup>2</sup>

(1. 湖北省中山医院重症医学科, 武汉 430033; 2. 武汉大学中山医院肝病科, 武汉 430033)

**摘要:**目的 观察  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳联合常规治疗对重症急性胰腺炎(SAP)的临床疗效,探讨其相关的作用机制。方法 收集 2010 年 6 月至 2011 年 12 月该院 SAP 患者 64 例,随机分为对照组( $n=32$ )和  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳联合治疗组( $n=32$ )。统计分析两组临床治疗效果,采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群的变化,酶联免疫吸附测定(ELISA)检测 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达的变化。结果 对照组的病死率为 28.1% 高于治疗组的 9.4%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组的并发症为 34.4% 高于治疗组的 15.6%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。另外,治疗组在肠功能恢复时间和住院天数方面也显著优于对照组( $P<0.05$ )。治疗第 1、3 天 SAP 患者对照组和治疗组 CD4 T 淋巴细胞的比例均显著低于健康对照( $P<0.05$ )。第 5 天对照组 CD4 细胞的比例仍然低于健康对照( $P<0.05$ ),但治疗组 CD4 细胞的比例已恢复到正常水平( $P>0.05$ )。SAP 患者 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达水平显著高于健康对照( $P<0.05$ ),与第 1 天相比对照组第 5 天开始出现降低( $P<0.01$ ),但治疗组第 3 天已经开始出现降低( $P<0.01$ ),治疗组对 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达水平的减低显著优于对照组( $P<0.01$ )。结论  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳联合常规治疗 SAP 患者临床疗效显著,增加 CD4 细胞的比例和下调 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  炎症因子的表达是其主要的的作用机制。

**关键词:**重症急性胰腺炎;  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳; 免疫功能; 炎症反应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.10.005

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)10-1092-03

## The effects of $\omega$ -3 fish oil fat emulsion Injection on patients with severe acute pancreatitis\*

Tang Bibo<sup>1</sup>, Hu Donghui<sup>2</sup>

(1. Department of Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital, Wuhan, Hubei 430033, China;

2. Department of Liver Disease, the Affiliated Zhongshan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430033, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of  $\omega$ -3 fish oil fat emulsion injection on patients with severe acute pancreatitis (SAP) and explore its working mechanism. **Methods** A total of 64 SAP patients were collected in this study. All the 64 cases were divided into two groups: control group( $n=32$ ) and  $\omega$ -3 fish oil fat emulsion injection treatment group( $n=32$ ). The clinic effects were compared between each group. The sub-distribution of T cells were detected by flow cytometry analysis. The serum level of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  was determined by ELISA analysis. **Results** The mortality rate in control group was 28.1%, and it was 9.4% higher than that of treatment group( $P<0.05$ ). The complication rate of control group was 34.4%, and it was 15.6% higher than that of treatment group( $P<0.05$ ). The recovery time of bowel function and hospital duration were both better in treatment group than that of control group( $P<0.05$ ). Compared with healthy people, the proportions of CD4 positive lymphocytes of people in the control group and treatment group were significantly lower on the first and third day after treatment( $P<0.05$ ). The proportion of CD4 positive cells of people in the control group were still lower than healthy people on the fifth day after the treatment( $P>0.05$ ) while it returned to normal in the treatment group( $P>0.05$ ). The expression levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  of SAP patients were significantly higher than healthy people ( $P<0.05$ ); while compared with the first day after the treatment, the expression levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  of the control group began to decrease from the fifth day after treatment ( $P<0.01$ ) and in the treatment group it began to decrease from the third day after treatment ( $P<0.01$ ). The decrease of the expression levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  of the treatment group were significantly better than control group ( $P<0.01$ ). **Conclusion**  $\omega$ -3 fish oil fat emulsion injection could treat SAP effectively. The up regulation of CD4 positive cells and downregulation of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  are the main mechanism.

**Key words:** severe acute pancreatitis;  $\omega$ -3 fish oil fat emulsion injection; immune function; inflammation

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是常见的危急重症,起病急、进展快、临床救治困难,病死率可高达 20% 左右,近年来强效支持疗法和抗菌药物的使用,以及外科治疗的介入,都没能显著改善 SAP 的总体病死率<sup>[1-2]</sup>。SAP 所并发的多器官功能障碍(MODS)和感染一直是近年来救治的主要方向,最近的研究显示,SAP 所激活的全身过度炎症反应可能是 SAP 病死率仍居高不下的一个主要原因,提示了拮抗启动的全身过度炎症反应可能是 SAP 辅助治疗的一个新方向<sup>[3-4]</sup>。 $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液( $\omega$ -3 fish oil supplementation)不仅可以为机体提供能量,还可以调节机体的炎症反应和免疫功能<sup>[5]</sup>,因此本研究观察了  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳联合常规治疗对 SAP 的临

床疗效,并探讨了其相关的作用机制。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2010 年 6 月至 2011 年 12 月本院救治的 SAP 患者 64 例,其中男 50 例,女 24 例,年龄 20~68 岁,平均(37.5 $\pm$ 16.6)岁。SAP 患者的诊断参照 2002 年曼谷世界胃肠病大会胰腺炎工作组提出的 SAP 诊断标准<sup>[6]</sup>:具备急性胰腺炎的临床表现和生化改变,再加上 Ranson $\geq$ 3、APACHE-II 评分大于或等于 8 或者 CT 分级为 D、E 之一项。64 例 SAP 患者采取随机分组原则分为对照组(32 例)和  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液治疗组(32 例),两组患者在年龄、性别、体质量、Ranson 和 APACHE-II 评分、CT 分级等一般临床资料方面,差异无统

\* 基金项目:湖北省科技攻关计划资助项目(2010AA302B08)。

作者简介:唐碧波(1980~),主治医师,本科,主要从事重症医学科工作。

计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。排除标准:无心、肝、脑、肾等重要脏器的疾病,无高脂血症、孕妇、甲状腺功能亢进,未服用皮质类固醇激素等免疫抑制剂或免疫调节剂。检测炎症因子时另取本院体检中心健康体检者 20 例作为健康对照。

**1.2 仪器与试剂**  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液为奥地利费森尤斯卡比公司产品, FITC-CD4 和 PE-CD8 抗体购自美国 RD 公司, IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  酶联免疫吸附测定(ELISA)检测试剂盒购自武汉博士德生物科技有限公司,流式细胞仪(FACS Calibur)为美国 BD 公司生产,生化分析仪(KoneLab 20i)为美国 Thermo Electron 公司产品。

**1.3 方法**

**1.3.1 治疗方法** (1)常规治疗:禁食,胃肠减压,液体复苏,解痉镇痛,抗菌药物预防和治疗感染,胰酶抑制剂,机械通气和氧疗,全肠外营养(TPN)支持治疗。TPN 将葡萄糖、脂肪乳、氨基酸等按比例混合后静脉输注,18~20 h/d,连续 5 d,其中脂肪乳用 20% 结构脂肪乳制剂。(2)治疗组:在常规治疗基础上加用  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液,其中  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳占脂肪乳制剂的 20%。

**1.3.2 血液 T 淋巴细胞亚群的流式细胞仪检测** 采集所有受试者抗凝静脉血 5 mL,裂解红细胞,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤细胞 2 次,按照抗体说明书加入 10  $\mu$ L FITC-CD4 和 PE-CD8 抗体,避光染色 30 min,PBS 洗涤细胞 2 次,500  $\mu$ L PBS 重悬细胞,流式细胞仪检测各亚群的分布。

**1.3.3 血清 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达的测定** 采集所有受试者不抗凝静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心 15 min 分离上清液,严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作,生化分析仪检测,使用标准品绘制标准曲线,然后对照标准曲线根据血清样品的 OD 值计算相应因子的表达水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS12.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两样本均数比较采用  $t$  检验,组间均数的比较采用单因素方差分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$

为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组患者临床疗效的比较** 两组患者治疗的临床不良反应表现为心悸、发热、静脉炎等,通过对症治疗均可缓解恢复。对照组与治疗组因 MODS 和严重感染分别死亡 9 例和 3 例,对照组的病死率为 28.1%,显著高于治疗组的 9.4% ( $P<0.05$ )。对照组有 11 例发生了腹腔出血、腹腔脓肿形成、假性囊肿、急性肾功能衰竭等并发症,治疗组有 5 例发生了假性囊肿、出血等并发症,对照组的并发症发生率为 34.4%,也显著高于治疗组的 15.6% ( $P<0.05$ )。另外治疗组在肠功能恢复时间、住院天数方面也优于对照组 ( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 对照组与治疗组临床疗效的比较

组别	<i>n</i>	肠功能恢复时间 ( $\bar{x}\pm s, d$ )	住院天数 ( $\bar{x}\pm s, d$ )	并发症发生率 [ <i>n</i> (%)]	病死率 [ <i>n</i> (%)]
对照组	32	5.77 $\pm$ 1.86	24.66 $\pm$ 5.74	11(34.4)	9(28.1)
治疗组	32	3.24 $\pm$ 1.13*	14.65 $\pm$ 3.62**	5(15.6)*	3(9.4)

\*:  $P<0.05$ , \*\*:  $P<0.01$ , 与对照组比较。

**2.2 两组患者 T 细胞亚群变化的比较** 治疗第 1、3 天 SAP 患者对照组与治疗组 CD4 T 淋巴细胞的比例均显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );第 5 天对照组 CD4 细胞的比例仍然低于对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );但治疗组 CD4 细胞的比例已恢复到正常水平,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组患者 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达的变化** SAP 患者 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达水平显著高于对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。与第 1 天相比对照组第 5 天开始出现降低,差异有统计学意义 ( $P<0.01$ );但治疗组第 3 天已经开始出现降低,差异有统计学意义 ( $P<0.01$ );并且在同一时间段治疗组 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ),见表 3。

表 2 对照组与治疗组 T 细胞亚群的变化

组别	<i>n</i>	时间(d)	CD4 细胞比例( $\bar{x}\pm s, \%$ )	CD8 细胞比例( $\bar{x}\pm s, \%$ )	CD4/CD8( $\bar{x}\pm s, \%$ )
健康对照组	20		38.77 $\pm$ 3.86	24.66 $\pm$ 2.74	1.57 $\pm$ 0.26
对照组	32	1	26.63 $\pm$ 2.14**	23.55 $\pm$ 2.34	1.13 $\pm$ 0.17**
		3	29.54 $\pm$ 2.32*§	24.67 $\pm$ 2.81	1.21 $\pm$ 0.15*§
		5	31.15 $\pm$ 2.69*§	25.16 $\pm$ 2.77	1.27 $\pm$ 0.21*§
治疗组	32	1	29.14 $\pm$ 2.22**▲	24.55 $\pm$ 2.61	1.24 $\pm$ 0.18**▲
		3	33.65 $\pm$ 2.25**▲§	25.23 $\pm$ 2.72	1.32 $\pm$ 0.20**▲§
		5	37.48 $\pm$ 2.89**▲§#	24.75 $\pm$ 2.48	1.46 $\pm$ 0.22**▲§#

\*:  $P<0.05$ , \*\*:  $P<0.01$ , 与对照组比较;▲:  $P<0.05$ , ▲▲:  $P<0.01$ , 与对照组同一天比较;§:  $P<0.05$ , 与同一组内第 1 天比较;#:  $P<0.05$ , 与同一组内第 3 天比较。

表 3 对照组与治疗组 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达的变化

组别	<i>n</i>	时间(d)	IL-1 $\beta$ ( $\bar{x}\pm s, pg/mL$ )	TNF- $\alpha$ ( $\bar{x}\pm s, pg/mL$ )
健康对照组	20		22.17 $\pm$ 4.66	74.56 $\pm$ 16.39
对照组	32	1	228.45 $\pm$ 27.68**	346.14 $\pm$ 37.58**
		3	209.16 $\pm$ 22.42**	324.67 $\pm$ 31.87**
		5	151.46 $\pm$ 20.65**§§#	268.36 $\pm$ 27.74**§§#
治疗组	32	1	169.22 $\pm$ 21.33**▲▲	304.45 $\pm$ 32.15**▲▲
		3	103.56 $\pm$ 18.32**▲▲§§	225.44 $\pm$ 25.57**▲▲§§
		5	47.46 $\pm$ 12.54**▲▲§§#	104.48 $\pm$ 21.06**▲▲§§#

\*:  $P<0.05$ , \*\*:  $P<0.01$ , 与对照组比较;▲▲:  $P<0.01$ , 与对照组同一天比较;§§:  $P<0.01$ , 与同一组内第 1 天比较;#:  $P<0.05$ , #:  $P<0.01$ , 与同一组内第 3 天比较。

### 3 讨 论

SAP 的临床发病占了急性胰腺炎的 20%，但其病死率却一直居高不下，目前临床上尚无特效的治疗方法，SAP 的发生机制极其复杂，主要是胰腺胰酶的自身消化，以及随后的继发感染和炎症细胞浸润所导致的一系列级联炎症反应所致<sup>[7]</sup>。近年来研究发现了鱼油特有的抗炎和免疫调节作用，因而受到越来越多学者的青睐，本研究  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳联合常规治疗 SAP 患者，结果显示加用  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳联合治疗比常规治疗具有较好的临床疗效。

SAP 患者处于一种高分解和低合成代谢状态，蛋白质营养不良可直接抑制 T 淋巴细胞的免疫功能，本研究显示 SAP 患者 CD4 T 淋巴细胞的比例显著低于健康对照，说明 SAP 患者抵抗力降低，使用  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳后有利于机体免疫功能的恢复，在治疗第 5 天时 CD4 细胞的比例就可以恢复到正常水平。同时治疗组可以提前肠功能恢复时间，有利于早期转入肠内营养支持治疗，对于保护肠道黏膜的免疫屏障功能，减少肠道细菌移位导致的内源性感染具有积极的作用，因为有统计显示肠道细菌移位导致的内源性感染占了 SAP 继发感染的 90% 左右<sup>[6-8]</sup>。

炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  是体内的主要的炎症因子，能够激发炎症的级联反应，损伤机体的组织器官，有研究显示 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  是 SAP 预后的一个独立危险因素，其表达水平的变化可以预示病情的进展<sup>[9-10]</sup>。本研究显示，SAP 患者 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达水平显著高于健康对照组，与上述的结果相一致，加用  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳联合治疗后可以显著降低 SAP 患者 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达水平。 $\omega$ -3 鱼油脂肪乳降低 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的可能机制是  $\omega$ -3 鱼油脂肪中的主要活性成分二十碳五烯酸与花生四烯酸竞争相同的环加氧酶 (COX-1, 2)，抑制了前列腺素 E2 (PGE2) 的产生，而 PGE2 是一个已知的合成 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等炎症介质的主要原料<sup>[11-15]</sup>。

综上所述，本研究显示在肠外营养液中添加  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液，应用于 SAP 患者的治疗，能显著缩短患者的肠功能恢复和住院天数，减少并发症和病死率，临床疗效显著，增加 CD4 细胞的比例和下调 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  炎症因子的表达是其主要的的作用机制，可见  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳联合常规治疗在 SAP 治疗方面有着广泛的应用前景，值得临床推广应用。

#### 参考文献:

[1] Su MS, Lin MH, Zhao QH, et al. Clinical study of distribution and drug resistance of pathogens in patients with severe acute pancreatitis[J]. Chin Med J, 2012, 125(10): 1772-1776.

[2] Shen HN, Lu CL, Li CY. The Effect of Hospital Volume on Patient Outcomes in Severe Acute Pancreatitis[J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12(1): 112-121.

[3] Huang L, Ma J, Tang Y, et al. siRNA-based targeting of fractalkine overexpression suppresses inflammation development in a severe acute pancreatitis rat model[J]. Int J Mol Med, 2012, 30(3): 514-520.

[4] Malmstrom ML, Hansen MB, Andersen AM, et al. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2012, 41(2): 271-277.

[5] Cabre E, Manosa M, Gassull MA. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases - a systematic review[J]. Br J Nutr, 2012, 107(Suppl 2): S240-252.

[6] 余杨. 精氨酸强化的全肠外营养对重症急性胰腺炎患者免疫功能的影响[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(3): 532-533.

[7] Kylanpa ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(23): 2867-2872.

[8] 熊德巧, 杜彪, 郭华庭. 肠外营养液中加入  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液的临床应用[J]. 中国药房, 2012, 23(18): 1709-1710.

[9] Lee JH, An CS, Yun BS, et al. Prevention effects of ND-07, a novel drug candidate with a potent antioxidative action and anti-inflammatory action, in animal models of severe acute pancreatitis[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 687(1/3): 28-38.

[10] Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: current knowledge and novel insights[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(41): 6273-6275.

[11] Wang X, Li W, Zhang F, et al. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in severe acute pancreatitis patients and effects on immune function and infectious risk: a randomized controlled trial[J]. Inflammation, 2009, 32(5): 304-309.

[12] Xiong J, Zhu S, Zhou Y, et al. Regulation of omega-3 fish oil emulsion on the SIRS during the initial stage of severe acute pancreatitis[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2009, 29(1): 35-38.

[13] 张克君, 宋彩霞, 焦学龙, 等. NF- $\kappa$ B 和 PUMA 与重症胰腺炎致急性肺损伤的关系以及 PDTC 的干预作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(9): 921-926.

[14] 何满西, 张肇达, 刘续宝, 等. 重症胰腺炎病死原因分析: 附 144 例[J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16(6): 404-406.

[15] 王春友. 重症急性胰腺炎外科干预的时机与方式[J]. 中华消化外科杂志, 2012, 11(4): 309-311.

(收稿日期: 2012-10-18 修回日期: 2012-12-21)

(上接第 1091 页)

[13] Vervoort N, Daemen D, Torok G. Performance evaluation of evaporative light scattering detection and charged aerosol detection in reversed phase liquid chromatography[J]. J Chromatography A, 2008, 1189(1/2): 92-100.

[14] Novakova L, Lopez SA, Solichova D, et al. Comparison of UV and charged aerosol detection approach in pharmaceutical analysis of statins[J]. Talanta, 2009, 78(3): 834-

839.

[15] Beilmann B, Langguth P, Hausler H, et al. High-performance liquid chromatography of lactose with evaporative light scattering detection, applied to determine fine particle dose of carrier in dry powder inhalation products[J]. J Chromatogr A, 2006, 1107(1/2): 204-207.

(收稿日期: 2012-10-08 修回日期: 2012-12-22)