

· 临床研究 ·

鱼油脂肪乳对胃肠道肿瘤患者术后细胞免疫及炎症反应的影响研究

黄建强, 郑 权, 赵建辉, 郑坤才

(南方医科大学中西医结合医院普外科, 广州 510315)

摘要:目的 探讨鱼油脂肪乳剂(富含 ω -3 多不饱和脂肪酸)对胃肠道肿瘤术后患者细胞免疫及炎症反应的影响。方法 将 2010 年 7 月至 2012 年 6 月 79 例胃肠道肿瘤术后行全肠外营养(TPN)的患者分为两组, 研究组 39 例, 术后 24 h 内开始补充鱼油脂肪乳 7 d, 对照组 40 例, 术后 24 h 内开始补充普通中长链脂肪乳 7 d。两组分别于术后第 1 天和第 8 天抽血检测 T 淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8)百分比及比值, 单核细胞人类白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达(百分比)和单核细胞数目。结果 研究组 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 比值、单核细胞 HLA-DR 表达(百分比)和单核细胞数目较对照组有明显上升, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者术后第 1 天 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-2(IL-2)和白细胞介素-12(IL-12)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组 CRP 术后第 8 天较术后第 1 天明显升高, 研究组术后第 8 天较第 1 天明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者 IL-1 β 、IL-6 水平术后第 8 天均下降, 研究组比对照组下降更明显($P < 0.05$)。两组患者 IL-2、IL-12 术后第 8 天较第 1 天有所下降, 但两组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 补充富含 ω -3 多不饱和脂肪酸的鱼油脂肪乳剂能明显改善术后患者细胞免疫功能。

关键词: 脂肪酸类, ω 3; 胃肠肿瘤; 免疫, 细胞; 炎症反应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.35.022

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)35-4289-03

A clinical study on the influence of the fish oil fatty acid acting on the cellular immune and inflammatory response of perioperative patients of gastrointestinal tumors

Huang Jianqiang, Zheng Quan, Zhao Jianhui, Zheng Kuncai

(Department of General Surgery, TCM Integrated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510315, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of the fish oil fatty acid (rich in ω -3 polyunsaturated fatty acids) acting on the cellular immune and inflammatory response of perioperative patients of gastrointestinal tumors. **Methods** 79 gastrointestinal tumors patients who took total parenteral nutrition (TPN) after operation are divided into 2 groups randomly (collected from July 2010 to June 2012). 39 patients in study group are supplied with fish oil fatty acid within 24 h after operation and 7 d in total, 40 patients in the control group are supplied with ordinary long chain fat emulsion within 24 h after operation, 7 d as a course. The percentage and the ratio of T lymphocyte subsets (CD3, CD4, CD8), monocyte human leukocyte antigen DR (HLA-DR) expression (percentage) and the number of monocytes of 2 groups were test by blood test at 1st and 8th day after operation. **Results** The ratio of CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, monocyte (HLA-DR) expression (percentage) and the number of monocytes in the study group were significantly higher than that of control group after received fish oil fat emulsion ($P < 0.05$). There was no significant difference between two groups on the 1st day after operation of C reactive protein (CRP), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-2 and IL-12 ($P > 0.05$). However, compared with their results shown that they all had obvious difference respectively by a eight-day observation ($P < 0.05$). compared with the first day the CRP in the control group at 8th day after operation were significantly higher than that of the 1st day, the study group at 8th day was obviously decreased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); IL-1 β and IL-6 of the two groups were decreased at 8th day after operation and the study group decreased more obviously than the control group ($P < 0.05$). IL-2 and IL-12 of the 2 groups at 8th day after operation were decreased than that of the 1st day, but the difference between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Given the fat emulsion of fish oil which is rich in ω -3 polyunsaturated fatty acid can significantly improve the cellular immune function of postoperative patients and release the inflammatory response after operation in patients of gastrointestinal tumors.

Key words: fatty acids, ω -3; gastrointestinal neoplasms; immunity, cellular; inflammatory response

近年来,“营养治疗”的概念已逐渐取代“营养支持”而成为研究的热点。有文献报道鱼油脂肪乳除补充营养素外,还具有调节患者免疫功能^[1]、减少促炎因子的释放,减轻机体炎症反应的作用^[2-3]。本研究通过随机对照试验,以探讨鱼油脂肪乳剂(富含 ω -3 多不饱和脂肪酸)对消化道肿瘤术后患者机体免疫反应及炎症反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2010 年 7 月至 2012 年 6 月 79 例术后行全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)的消化道肿瘤患者分为两组,研究组 39 例,对照组 40 例。年龄为 31~78 岁,两组年龄、性别、病种、术式、手术时间、出血量等差异无统计学意义($P > 0.05$),合并严重心肺功能不全、严重高血压、糖尿病

表 1 两组患者 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、单核细胞 HLA-DR 表达(百分比)和单核细胞数目的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	HLA-DR 表达(%)	单核细胞数目
研究组($n=39$)						
术后第 1 天	61.37±28.29 ^c	35.10±8.32 ^c	24.04±5.19 ^c	1.19±0.57 ^c	38.7±3.7 ^c	0.37±0.09 ^c
术后第 8 天	78.68±24.35 ^{ab}	51.26±10.13 ^{ab}	23.43±6.12 ^b	2.44±0.73 ^{ab}	52.2±4.8 ^{ab}	0.49±0.12 ^{ab}
对照组($n=40$)						
术后第 1 天	61.62±27.58	35.14±10.25	22.64±7.70	1.16±0.62	38.1±3.6	0.36±0.08
术后第 8 天	67.29±26.51 ^a	38.24±10.81 ^a	25.07±5.32	1.28±0.77 ^a	41.4±5.0 ^a	0.38±0.07 ^a

^a: $P<0.05$,与术前第 1 天比较;^b: $P<0.05$,与对照组同期比较;^c: $P>0.05$,与对照组同期比较。

表 2 两组患者治疗前、后血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-2、IL-12 变化($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)	IL-1 β (ng/mL)	IL-6(ng/mL)	IL-2(ng/L)	IL-12(ng/L)
研究组($n=39$)					
术后第 1 天	97.34±5.58	21.36±5.71	218.41±60.64	41.67±15.17	30.05±16.87
术后第 8 天	47.75±8.17 ^{ab}	13.14±3.28 ^{ab}	93.12±31.12 ^{ab}	31.16±10.43 ^a	50.54±13.78 ^a
对照组($n=40$)					
术后第 1 天	98.31±5.54	20.52±6.14	219.65±62.85	43.21±15.49	33.28±15.70
术后第 8 天	264.77±6.03 ^a	18.26±5.12 ^a	157.17±59.67 ^a	34.46±11.27 ^a	52.36±15.39 ^a

^a: $P<0.05$,与术前第 1 天比较;^b: $P<0.05$,与对照组同期比较。

等基础疾病的不选入列。

1.2 方法 本研究为前瞻性随机对照研究。所有患者术后 1 周采取 TPN 治疗。研究组患者术后从第 1 天开始补充鱼油脂肪乳及普通中长链脂肪乳,连续 7 d,其中鱼油脂肪乳 0.2 g/(kg·d);普通中长链脂肪乳 1.0 g/(kg·d),对照组患者从第 1 天开始仅补充等热量普通中长链脂肪乳 1.2 g/(kg·d)共 7 d。其他抗炎补液等支持治疗相同。

1.3 检测指标 细胞免疫功能指标:所有患者于术后第 1 天及术后第 8 天采集空腹血,采用流式细胞仪测定 T 淋巴细胞亚群 CD3、CD4、CD8 细胞、CD4/CD8 比值,单核细胞 HLA-DR 表达(百分比)和单核细胞数目。炎症反应指标:所有患者于术后第 1 天及术后第 8 天采集空腹血,测定 C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-2 和 IL-12。

1.4 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件数据进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组之间的两两比较采用 One-way ANOVA 法,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 细胞免疫功能指标比较 两组患者治疗前的 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 比值;单核细胞 HLA-DR 表达(百分比)和单核细胞数目差异无统计学意义,研究组应用鱼油脂肪乳治疗后第 8 天,CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 比值以及单核细胞 HLA-DR 表达(百分比)和单核细胞数目较对照组同期有明显不同,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 炎症反应指标检测 两组患者术后第 1 天 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-2 和 IL-12 差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后第 8 天各项指标与术后第 1 天比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其中,对照组 CRP 术后第 8 天较术后第 1 天明显升高,研究组术后第 8 天较第 1 天明显降低,差异有统计学意义($P<$

0.05)。两组患者术后 IL-1 β 水平术后第 8 天均下降,研究组比对照组下降更明显($P<0.05$)。IL-6 术后第 8 天明显下降,研究组下降明显于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 IL-2 术后第 8 天较第 1 天明显下降,但两组同期相比差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者 IL-12 术后第 8 天较术后第 1 天均明显下降($P<0.05$),但两组间同期比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 术后主要并发症 统计两组术后主要并发症:肺部感染、腹腔感染、泌尿系统感染、切口感染、下肢深静脉炎、吻合口瘘、肠梗阻、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)等发现,研究组术后主要并发症发生率 7.69%(3/39),明显低于对照组 22.50%(9/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

目前胃肠道肿瘤是国内常见的恶性肿瘤之一,患者常伴随进行性体质量下降,营养不良,手术仍然是主要治疗方法之一。研究认为,肿瘤患者普遍存在免疫抑制。胃肠道肿瘤患者术前大多存在进食不足,癌肿消耗严重,其营养风险发生率可高达 64.2%^[4],并且多合并代谢异常,营养摄入不足,加上术前禁食,手术的创伤,术后应激反应、高代谢、负氮平衡、高分解代谢等造成营养不良,影响机体的免疫功能,增加术后并发症和病死率的发生^[5-6]。胃肠道肿瘤患者血清中存在抑制淋巴细胞免疫增值免疫抑制因子,淋巴细胞表面 CD3,CD4 阳性抗原明显减少,这与血清中肿瘤细胞产生的前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)、免疫抑制酸性蛋白(immuno suppressive acidic protein, IAP)等异常增多有关,抑制性 T 细胞增多引起 CD8 阳性细胞增多,导致 CD4 与 CD8 失衡^[7]。CD4 阳性细胞释放的 IL-2 和 γ -干扰素减少,血清中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)和可溶性白介素 II 受体(solubility interleukin-2R, SIL-2R)水平异常升高,导致自然杀伤(NK)细胞活性降

低,免疫监视功能减弱^[8]。单核细胞具有强大的吞噬功能,是机体重要免疫活性细胞之一,其数量的增加常能反映机体免疫功能的变化,它所表达的 HLA-DR 是发挥呈递作用的关键性效应分子,单核细胞数目以及 HLA-DR 表达水平在一定程度上反映了机体的免疫功能状态。正常情况下,单核细胞通过抗原呈递 HLA-DR 受体复合物把吞噬的致病原信息传递给淋巴细胞,以发挥天然免疫作用^[9]。

鱼油是目前营养治疗研究的热点, ω -3 多不饱和脂肪酸来源于鱼油,其主要成分为二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA),机体自身合成极少。EPA 和 DHA 可通过与花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的竞争而增加细胞膜磷脂 ω -3 成分,从而调节体内细胞因子水平,达到调节免疫功能的目的^[10]。胃肠道手术后一般前期不能进食,均采用 TPN 治疗,脂肪乳剂在 TPN 营养制剂中不可或缺,近年来对 ω -3 多不饱和脂肪酸的营养治疗作用的研究表明,富含鱼油的营养制剂可明显改善胃肠道手术患者的免疫功能^[11]。

胃肠道肿瘤手术属于大型手术,手术创伤大、时间久、手术创伤很快激活机体炎性介质,导致机体炎性因子的生成和释放。CRP 是由细胞因子 IL-6 诱导合成,在急性创伤、大型手术和感染时快速上升,能快速敏感地反映出机体炎症反应程度的变化,IL-1 β 和 IL-6 是术后早期的促炎因子,IL-6 可以通过下调 IL-1 β 的合成来控制局部和全身的炎症水平^[12-13]。IL-2 和 IL-12 可参与 T 淋巴细胞的免疫应答,IL-2 和 IL-12 水平下调可以对机体的免疫及炎症反应产生抑制作用^[2]。目前多项研究表明,体内 ω -3 多不饱和脂肪酸增多,促炎因子释放就会减少,炎症反应就会减轻^[14-15]因此,胃肠道手术后适当的控制机体炎症反应,能保护重要器官功能免受损伤,降低术后并发症的发生。

目前对于胃肠道手术后是 TPN 还是肠内营养(enteral nutrition, EN)或早期肠内营养(early enteral nutrition, EEN),或肠外营养(parenteral nutrition, PN)联合 EN,意见尚不统一。普遍认为患者术后营养应该在患者全身情况、生命体征稳定,有确切的适应证的情况下规范地进行^[16]。本研究根据患者具体情况需要,选择了 79 例患者进行营养治疗的对照研究,研究表明,对胃肠道肿瘤术后患者,早期应用含 ω -3 多不饱和脂肪酸的鱼油脂肪乳剂行 TPN,既保证了患者术后营养支持的需要,又通过营养治疗,增强了机体免疫应答功能,刺激了机体免疫细胞的活性,实验结果中研究组与对照组术后第 8 天比较,血清 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 以及血单核细胞数目和 HLA-DR 表达均有明显上升($P < 0.05$);在炎症反应试验中 CRP、IL-1 β 、IL-6 两组结果比较差异有统计学意义,而 IL-2、IL-12 两组比较差异无统计学意义,其中原因还有待进一步研究。尽管如此,该研究还是提示说明富含鱼油的营养制剂,可明显改善患者术后免疫功能状态,抑制和减轻炎症反应的发生,明显降低术后主要并发症。

参考文献:

[1] Cao S, Ren J, Sun L, et al. Fish oil-supplemented parenteral nutrition prolongs survival while beneficially altering

phospholipids fatty acid composition and modulating immune function in rat sepsis[J]. Shock, 2011, 36(2): 184-190.

- [2] 王颖慧,黎介寿. ω -3 多不饱和脂肪酸影响炎症和免疫功能基础研究[J]. 肠外与肠内营养, 2007, 14(1): 54-58.
- [3] Waitzberg DL, Torrinhas RS. Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know[J]. Nutr Clin Pract, 2009, 24(4): 487-499.
- [4] 梁涛,印义琼,钟静. 胃肠道肿瘤患者营养风险的筛查[J]. 肠外与肠内营养, 2012, 19(4): 218-222.
- [5] Schiesser M, Muller 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.
- [6] 蒋志龙,周斌,徐建峰. 肠内营养在大肠癌围术期的应用[J]. 外科理论与实践, 2009, 13(9): 119-121.
- [7] 曹健,乔颖,陈大伟. 胃肠道恶性肿瘤患者 NK 细胞和 T 细胞的改变[J]. 中华肿瘤杂志, 1997, 3(2): 19-20.
- [8] Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, et al. Clinical impact of intratumor or natural killer cell and dendritic cell infiltration in gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2000, 159(1): 103-108.
- [9] Mentula P, Kylanpaa-Back ML, Kemppainen E, et al. Decreased HLA (human leucocyte antigen)-DR expression on peripheral blood monocytes predicts the development of organ failure in patients with acute pancreatitis[J]. Clin Sci(Lond), 2003, 105(4): 409-417.
- [10] 王新颖,黎介寿. ω -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.
- [11] 王浩,席时富. 鱼油脂肪乳对胃肠道急诊手术患者机体免疫功能和炎症反应的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2012, 19(2): 79-70.
- [12] Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines[J]. Chest, 2000, 117(4): 1162-1172.
- [13] Zhou X, Gerard C, Heinz B, et al. IL-6 is an anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory response[J]. J Clin Invest, 1998, 101(2): 311-320.
- [14] Matheson PJ, Lusco V, Wilson MA, et al. Omega-3 fatty acids in immune-enhancing enteral diets selectively increase blood flow to the ileum by a bile acid dependent mechanism[J]. Surgery, 2002, 132(4): 673-790.
- [15] Waitzberg DL, Torrinhas RS. Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know[J]. Nutr Clin Pract, 2009, 24(4): 487-499.
- [16] Weimanna A, Bragab M, Harsanyic L, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation[J]. Clinical Nutrition, 2006, 25(2): 224-244.