

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.05.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210126.1425.002.html\(2021-01-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210126.1425.002.html(2021-01-27)) $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸在重型颅脑损伤患者中的临床应用\*邹国虎<sup>1</sup>, 蒋 伟<sup>2△</sup>(1. 武汉科技大学附属天佑医院神经外科 430064; 2. 华中科技大学同济医学院  
附属同济医院神经外科 430030)

**[摘要]** **目的** 探讨  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸在重型颅脑损伤患者中的临床应用。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在武汉科技大学附属天佑医院神经外科住院的 100 例重型颅脑损伤患者为研究对象, 随机分为对照组(肠内营养未添加  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸组 50 例)及试验组(肠内营养添加  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸组 50 例), 比较两组患者营养支持干预 1、3、7、14 d 血清清蛋白、前清蛋白水平、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平; 并对治疗后格拉斯哥昏迷评分(GCS 评分)进行评估。**结果** 两组患者血清清蛋白、前清蛋白水平经治疗后均有所上升, 第 14 天与第 1 天比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  经治疗后均有所下降, 第 14 天与第 1 天比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 第 14 天时组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且试验组治疗后 GCS 评分优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 肠内营养联合  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸用于重型颅脑损伤的治疗, 可以改善患者的营养状况, 减轻患者的炎症反应, 对于改善患者预后可能具有积极的作用。

**[关键词]**  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸; 颅脑损伤; 肠道营养; 格拉斯哥昏迷评分**[中图分类号]** R651.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)05-0811-04**Clinical application of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in patients with severe head injury\***Kuai Guohu<sup>1</sup>, Jiang Wei<sup>2△</sup>

(1. Department of Neurosurgery, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430064, China; 2. Department of Neurosurgery, Tongji Hospital, the Tongji Medical School of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical application of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in patients with severe head injury. **Methods** A total of 100 patients with severe craniocerebral injury who were hospitalized in the Department of Neurosurgery, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology from January 2018 to December 2019 were randomly selected and divided into the control group (50 cases enteral nutrition without  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid) and the experimental group (50 cases enteral nutrition added with  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid). The serum albumin, prealbumin level and C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels of the two groups after nutritional support intervention for 1, 3, 7, and 14 days were compared, and GCS scores were evaluated after treatment. **Results** The serum albumin and prealbumin levels of the two groups of patients increased after treatment, the differences were statistically significant between the 14 d after nutritional support intervention and the first day ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference between the groups ( $P > 0.05$ ). CRP, IL-6, and TNF- $\alpha$  in the two groups decreased after treatment, the difference was statistically significant between the 14 d after nutritional support intervention and the first day ( $P < 0.05$ ), and the differences between the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ) at the 14 d after nutritional support intervention. The GCS score of the experimental group after treatment was better than that of the control group, and the difference

\* 基金项目: 武汉科技大学附属天佑医院院内基金一般项目 (2017GE003)。 作者简介: 邹国虎(1985—), 讲师、主治医师, 硕士, 主要从事神经重症及功能神经外科研究。 △ 通信作者, E-mail: matthias\_jiang@hotmail.com。

was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Enteral nutrition combined with  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of severe craniocerebral injury can improve the nutritional status of patients, reduce the inflammatory response of patients, and may have a positive effect on improving the prognosis of patients.

**[Key words]**  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids; craniocerebral trauma; enteral nutrition; GCS score

神经外科重症治疗常更多专注于手术技术,对患者的消化和营养的规范管理关注相对不够,或把握不足。至今,仍有部分神经外科医师未能正确认识到肠内营养的重要性及其优势,对重型颅脑损伤患者的消化道和营养风险评估欠规范,甚至缺失,这在临床上并非少见<sup>[1]</sup>。在 2016 年《中国神经外科重症患者消化与营养管理专家共识》明确提到<sup>[2]</sup>,合理规范的营养支持可以改善患者预后,因此,肠内营养的必要性应该引起广大神经外科医生高度重视。在前期,通过查阅相关文献得出:肠内营养如果添加适宜的辅助添加剂(谷氨酰胺、精氨酸、 $\omega$ -3 脂肪酸、微生态制剂及中药制剂)会改善患者营养状态,从而改善临床结局<sup>[3]</sup>。 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的使用不仅能减轻手术后患者的炎症反应<sup>[4]</sup>,包括 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等在内的炎症指标明显改善,而且还可以明显改善大脑的功能状态,对神经起到保护作用<sup>[5]</sup>。本研究的目的在于探讨  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸在重型颅脑损伤患者中的临床应用,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集在武汉科技大学附属天佑医院住院的 100 例重型颅脑损伤患者资料。所有患者入院时均符合以下标准<sup>[6]</sup>:格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)在 5~8 分,且头颅 CT 扫描异常(有血肿、挫裂伤、脑肿胀、脑疝或基底池受压),预计存活时间大于 15 d。排除标准:双侧瞳孔散大并固定;复合伤;休克;顽固性低氧血症;长期口服抗凝药者;伤后 12 h 以上入院;失访病例;存在消化道及严重心肺肾功能障碍者。按照随机数字表分成试验组(肠内营养添加  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸组)及对照组(肠内营养未添加  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸组)各 50 例,各组在年龄、性别、GCS 评分、手术例数等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组( $n=50$ )	试验组( $n=50$ )	$\chi^2/t$	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	43.7 $\pm$ 6.5	44.3 $\pm$ 5.8	0.49	$>0.05$
性别(男/女, $n$ )	31/19	32/18	0.04	$>0.05$
手术例数[ $n$ (%)]	45(90)	47(94)	0.54	$>0.05$
GCS 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	6.3 $\pm$ 1.4	6.5 $\pm$ 1.5	0.69	$>0.05$

### 1.2 方法

两组患者在入院当天即留置胃空肠营养管,根据专家共识意见<sup>[2]</sup>;按照 25 kal  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup> 标准计算患者基本需要量。喂养时机:留置胃管后于 24~48 h 内开始营养支持。喂养方法<sup>[2]</sup>:各组均采用肠内营养混悬液(雅培制药有限公司,注册证号 H20050453)首次予以 30 mL/h 经专用胃肠营养泵持续泵入,次日改为 80 mL/h 泵入,第 3 天改为 100 mL/h 泵入。治疗期间每 4 小时或每次中断输注给药期间用 30 mL 温水冲管。能量不足部分予以肠外营养提供;试验组在肠内营养基础上予以  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液(Fresenius Kabi Austria GmbH,进口药品注册号 H20140951)100 mL 静脉滴注。对照组加用相同热卡的脂肪乳剂英脱利匹特(华瑞制药有限公司,国药准字 H1999473)静脉滴注,持续 2 周。

### 1.3 观察指标

营养支持干预后第 1、3、7、14 天早晨 7:00 空腹抽取外周静脉血 5 mL,利用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(美国 Sigma 公司)检测血清 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平;采用西门子 1800 生化分析仪检测血清清蛋白、前清蛋白水平并评估 GCS 评分。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用两独立样本  $t$  检验;计数资料分析采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清生化指标

#### 2.1.1 血清清蛋白水平

两组经过治疗后,对照组血清清蛋白在营养支持干预第 1 天为(31.51 $\pm$ 4.22)g/L,第 7 天上升为(33.27 $\pm$ 3.54)g/L,第 14 天上升为(34.51 $\pm$ 3.81)g/L。第 7 天与第 1 天比较,差异有统计学意义( $t=2.26, P < 0.05$ );第 14 天与第 1 天比较,差异有统计学意义( $t=3.73, P < 0.01$ )。试验组血清清蛋白在第 1 天血清蛋白为(30.33 $\pm$ 4.05)g/L,第 7 天上升为(33.61 $\pm$ 3.88)g/L,第 14 天上升为(35.21 $\pm$ 3.78)g/L。第 7 天与第 1 天比较,差异有统计学意义( $t=4.13, P < 0.01$ );第 14 天与第 1 天比较,差异有统计学意义( $t=6.23, P < 0.01$ )。对照组与试验组各时点血清清蛋白比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

#### 2.1.2 血清前清蛋白水平

两组经过治疗后,对照组血清前清蛋白在营养支持干预第 1 天为(157.32 $\pm$ 11.23)mg/L,第 14 天上升为(178.87 $\pm$ 23.56)mg/L。第 14 天与第 1 天比

较,差异有统计学意义( $t=5.84, P<0.01$ )。试验组血清前清蛋白在营养支持干预第 1 天血清蛋白为(158.72±12.45)mg/L,第 14 天上升为(180.38±22.51)mg/L。第 14 天与第 1 天比较,差异有统计学意义( $t=5.95, P<0.01$ )。对照组与试验组各时间血清前清蛋白比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者生化指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间(d)	血清清蛋白(g/L)	血清前清蛋白(mg/L)
对照组	50	1	31.51±4.22	157.32±11.23
		3	32.22±3.91	160.12±20.21
		7	33.27±3.54 <sup>a</sup>	162.62±23.12
		14	34.51±3.81 <sup>b</sup>	178.87±23.56 <sup>b</sup>
试验组	50	1	30.33±4.05 <sup>c</sup>	158.72±12.45 <sup>c</sup>
		3	31.88±4.01 <sup>c</sup>	161.25±15.67 <sup>c</sup>
		7	33.61±3.88 <sup>bc</sup>	164.54±21.39 <sup>c</sup>
		14	35.21±3.78 <sup>bc</sup>	180.38±22.51 <sup>bc</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ; <sup>b</sup>: $P<0.01$ ,与同组第 1 天比较。

### 2.2 炎症指标

两组患者的 CRP 均有下降,各组营养支持干预第 3、7、14 天分别与第 1 天比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ );在第 3、7、14 天,试验组与对照组比较,差异也均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者的 IL-6 均有下降,各组营养支持干预第 3、7、14 天分别与第 1 天比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ );在第 3、7、14 天,试验组与对照组比较,差异也均有统计学意义( $P<0.01$ )。两组患者的 TNF- $\alpha$  均有下降,对照组中营养支持干预第 3、7、14 天分别与第 1 天比较,第 3 天差异无统计学意义( $P>0.05$ ),第 7 天及 14 天差异有统计学意义( $P<0.01$ ),试验组营养支持干预第 3、7、14 天分别与第 1 天比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ );在第 3、7、14 天,试验组与对照组比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 3。

表 3 两组患者炎症指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间(d)	CRP(mg/L)	IL-6( $\mu$ g/L)	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)
对照组	50	1	138.34±25.12	120.67±13.38	270.86±34.51
		3	78.45±23.29 <sup>a</sup>	108.85±11.95 <sup>a</sup>	265.53±30.08
		7	52.45±16.87 <sup>a</sup>	85.83±9.54 <sup>a</sup>	203.66±27.57 <sup>a</sup>
		14	28.74±10.76 <sup>a</sup>	60.64±7.59 <sup>a</sup>	150.64±19.65 <sup>a</sup>
试验组	50	1	135.38±24.68	123.61±12.12	269.16±31.09
		3	68.64±20.26 <sup>ab</sup>	91.48±9.66 <sup>ab</sup>	215.69±28.77 <sup>ab</sup>
		7	45.67±15.83 <sup>ab</sup>	65.91±7.78 <sup>ab</sup>	180.73±21.95 <sup>ab</sup>
		14	23.55±7.85 <sup>ab</sup>	31.55±6.39 <sup>ab</sup>	108.13±16.78 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,与同组第 1 天比较; <sup>b</sup>: $P<0.01$ ,与对照组同时点比较。

### 2.3 GCS 评分

治疗前对照组患者 GCS 评分为(6.3±1.4)分,试验组患者为(6.5±1.5)分;营养支持干预第 7 天对照组患者 GCS 评分为(8.5±2.1)分,试验组患者为(8.6±2.2)分;营养支持干预 14 天对照组患者 GCS 评分为(9.5±2.3)分,试验组患者为(10.4±2.1)分。营养支持干预 7 天两组患者 GCS 评分与治疗前比较,差异有统计学意义( $t=6.16, 0.441, P<0.05$ );对照组与试验组 GCS 评分比较,差异无统计学意义( $t=0.93, P>0.05$ )。营养支持干预 14 天两组患者 GCS 评分与治疗前比较,差异有统计学意义( $t=6.32, 6.79, P<0.05$ );对照组与试验组 GCS 评分比较,差异有统计学意义( $t=2.04, P<0.05$ )。

### 3 讨论

临床中经常遇到各种创伤导致的中枢神经系统损伤,而颅脑外伤是一个重大的公共卫生问题,是 45 岁以下人群死亡和致残的主要原因<sup>[7]</sup>。虽然目前重型颅脑损伤患者生存率明显提高,但是还没有更好的药物来治愈此类患者。该类患者良好预后完全依赖于各个环节合理治疗方案的实施,从急诊室、监护室、手术室及术后管理等方面的处理,贯穿始终,上述环节对于患者神经功能恢复缺一不可,而营养支持就是其中非常关键的一个环节<sup>[8]</sup>。目前诸多研究报道<sup>[9-10]</sup>,积极合理的营养支持,不仅可以减轻患者继发性脑损伤及全身各器官并发症,还可以降低伤后致死率,改善患者预后。

本研究中,对照组与试验组通过肠内营养的实施,血清清蛋白及血清前清蛋白水平均呈上升趋势,对照组中血清清蛋白在营养支持干预第 7、14 天与第 1 天比较差异有统计学意义( $P<0.05, P<0.01$ ),血清前清蛋白在营养支持干预第 14 天与第 1 天比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。试验组中血清前清蛋白在营养支持干预第 14 天与第 1 天比较,差异有统计学意义( $t=5.95, P<0.01$ )。因为血清清蛋白及血清前清蛋白水平常作为评估营养不良的指标<sup>[2]</sup>,故本研究提示肠内营养制剂可以改善患者的营养状态。另外,两组患者 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  经治疗后均有所下降,营养支持干预第 14 天与第 1 天比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),组间比较差异也有统计学意义( $P<0.05$ ),且在营养支持干预 14 天时,试验组 GCS 评分优于对照组,差异也有统计学意义( $P<0.05$ )。本研究提示,肠内营养改善患者营养状态后,能够抑制机体的炎症反应,从而改善患者预后。对于添加了  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的试验组患者,其抑制机体炎症反应作用更明显( $P<0.05$ ),同时更有利于改善患者预后。肠内营养的作用机制可能为<sup>[11]</sup>:通过降低肠黏膜通透性阻止肠黏膜萎缩,增加肠道菌群的运动、增加肠系膜血流供应等改善肠黏膜屏障功能,维持免疫平衡状态,保护肠道有益的菌群,阻止全身炎症反应

综合征和多器官功能障碍的发生和发展。 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸可取代细胞膜磷脂中  $\omega$ -6 脂肪酸,减少前列腺素、白细胞三烯的形成,从而降低促炎因子的产生,降低超敏反应,增强机体的免疫功能,减少内毒素移位等<sup>[3,12]</sup>。另有动物实验研究表明<sup>[13-14]</sup>, $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸可以通过调节 HMGB1 核易位和分泌及 HMGB1 介导的 TLR4 /NF- $\kappa$ B 信号通路的激活来抑制 TBI 诱导的小胶质细胞激活和随后的炎症反应,从而导致神经保护作用。所以,对于试验组患者,以上机制可解释添加了  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸后患者机体炎症反应被抑制的作用更明显,同时在营养支持干预第 14 天时,试验组 GCS 评分要优于对照组 ( $P < 0.05$ ),提示大脑功能有相对更好的恢复态势。但是另有研究认为<sup>[3,15]</sup>, $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸可能会降低高脂血症、动脉粥样硬化、炎症性疾病的风险,但是对于长期口服抗凝药的颅脑损伤患者, $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸可能会增加不可逆凝血功能障碍及出血的发生概率。

综上所述,对于重型颅脑损伤患者,需要重视肠内营养的重要性,提倡早期合理予以营养支持。同时,本研究提示联合应用  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸于重型颅脑损伤的治疗,不仅可以改善患者的营养状况,减轻患者的炎症反应,且对于改善患者预后可能具有积极作用。但是,本研究样本量较小,其远期疗效还需要进一步探讨,相关深入的作用机制有待进一步研究阐明。

## 参考文献

- [1] 康德智,魏俊吉,王任直. 应重视和规范神经外科重症患者气道、消化道及营养的管理[J]. 中华医学杂志,2016,96(21):1634-1634.
- [2] 中华医学会神经外科学分会,中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者消化与营养管理专家共识(2016)[J]. 中华医学杂志,2016,96(21):1643-1647.
- [3] 郜国虎,金胜昔. 重型颅脑损伤肠内营养中辅助添加剂的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2017,22(10):730-732.
- [4] 梁涛,伍晓汀.  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸对老年胃癌患者术后谵妄的预防作用[J]. 中国普外基础与临床杂志,2019,26(2):174-179.
- [5] WAITS C M K, BOWER A, SIMMS K N, et al. A pilot study assessing the impact of rs174537 on circulating PUFAs and the inflammatory response in TBI patients [J]. J Neurotrauma, 2020.
- [6] 赵继宗,周定标. 神经外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007.
- [7] LORENTE L, MARTÍN MM, PÉREZ-CEJAS A, et al. Traumatic brain injury patients mortality and serum total antioxidant capacity[J]. Brain Sci, 2020, 10(2):E110.
- [8] GUMAROVA L S, BODROVA R A. Assessment of need in nutritional support in patients with the consequences of central nervous system injuries [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2016, 116(3):83-87.
- [9] 汪颖,王迪芬,付江泉,等. 不同肠内营养制剂应用于重型颅脑损伤患者的临床观察[J]. 中华危重病急救医学,2019,31(2):209-213.
- [10] 中华医学会创伤学分会神经创伤专业学组. 颅脑创伤患者肠内营养管理流程中国专家共识(2019)[J]. 中华创伤杂志,2019,35(3):193-198.
- [11] 高鲁,李仲颖,刘飞,等. 早期肠内营养联合益生菌对重度颅脑外伤病人免疫功能的影响[J]. 安徽医药,2019,23(10):2047-2049.
- [12] REN H X, LUO C M, FENG Y Q, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote amyloid- $\beta$  clearance from the brain through mediating the function of the glymphatic system[J]. FASEB J, 2017, 31(1):282-293.
- [13] CHEN X R, CHEN C N, FAN S, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid attenuates the inflammatory response by modulating microglia polarization through SIRT1-mediated deacetylation of the HMGB1/NF- $\kappa$ B pathway following experimental traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2018, 15(1):116.
- [14] THAU-ZUCHMAN O, GOMES RN, SIMON CD, et al. Brain phospholipid precursors administered Post-Injury reduce tissue damage and improve neurological outcome in experimental traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2019, 36(1):25-42.
- [15] GROSS B W, GILLIO M, RINEHART C D, et al. Omega-3 fatty acid supplementation and warfarin: a lethal combination in traumatic brain injury [J]. J Trauma Nurs, 2017, 24(1):15-18.