

ω -3 多不饱和脂肪酸在主动脉夹层术后急性肺损伤治疗中的应用

叶家欣, 葛敏

南京大学医学院附属鼓楼医院心胸外科监护室, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 观察 ω -3 多不饱和脂肪酸(ω -3 PUFA)对 Stanford A 型主动脉夹层术后急性肺损伤(ALI)患者早期血清炎症因子和呼吸功能的影响。**方法** 2015 年 6 月至 2016 年 2 月入住心胸外科监护室的 30 例 Stanford A 型主动脉夹层术后 ALI 患者,随机分为研究组和对照组,每组 15 例。两组患者均按常规方案治疗,研究组在常规治疗方案基础上,于肠外营养中添加 ω -3 PUFA,每日 1 次,连用 5 d,术后当天、术后第 5 天抽取桡动脉和外周静脉血,行动脉血气分析、血清超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-10、基质金属蛋白酶(MMP)-9、晚期糖基化终末产物受体(RAGE)浓度等检查,比较两组患者术后当天和术后第 5 天氧合指数(OI)、呼吸指数(RI)变化,比较两组机械通气时间、ICU 停留时间和住院病死率。**结果** 两组患者营养支持第 5 天,研究组 hsCRP、TNF- α 、IL-10、MMP-9、RAGE 水平均较主动脉夹层手术后当天(营养支持治疗前)明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),且研究组水平明显低于对照组(P 均 < 0.05)。研究组患者治疗第 5 天较治疗前 OI 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)、RI 降低($P < 0.01$),与对照组比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。机械通气时间和 ICU 停留时间两组比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。两组住院期间均无死亡发生。**结论** ω -3 PUFA 可能通过抑制急性炎症反应对主动脉夹层术后 ALI 有一定的治疗作用。

关键词: ω -3 多不饱和脂肪酸; 肠外营养; Stanford A 型主动脉夹层; 急性肺损伤; 炎症反应; 呼吸功能

中图分类号: R 619 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)06-0756-04

Application of ω -3 PUFA in treatment of acute lung injury after operation of Stanford A aortic dissection

YE Jia-xin, GE Min

Department of Cardio-Thoracic Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China

Corresponding author: GE Min, E-mail: glyy1234@aliyun.com

Abstract: Objective To investigate the effects of ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on early serum inflammatory factors levels and respiratory functions in patients with acute lung injury (ALI) after operation of Stanford A aortic dissection. **Methods** Thirty patients with ALI after surgery of Stanford A aortic dissection who admitted in ICU of cardio-thoracic surgery from June 2015 to February 2016 were randomized into study group and control group ($n = 15$ each). Conventional therapy was given in both two groups, and based on conventional therapy, ω -3 PUFA was added in parenteral nutrition in study group (once a day for 5 days). On the day of operation and at 5th day after operation, radial artery blood and peripheral venous blood samples were collected for artery blood gas analysis and detecting serum high sensitive C-reactive protein (hsCRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), matrix metalloproteinases 9 (MMP-9) and receptor for advanced glycation end products (RAGE). The changes of oxygenation index (OI) and respiratory index (RI) on the day of operation and at 5th day after operation, the mechanical ventilation period, ICU stay and hospital mortality were compared between two groups. **Results** Serum levels of TNF- α , hsCRP, RAGE and MMP-9 at 5th day of nutritional support in both two groups significantly decreased compared with the day of operation ($P < 0.01$, $P < 0.05$) and significantly decreased in study group compared with control group (all $P < 0.05$). Compared with control group, OI increased, and RI decreased significantly in study group at the 5th day after operation (all $P < 0.05$). There were no significant differences

in the mechanical ventilation period and ICU stay between two groups (all $P > 0.05$). No death occurred in both two groups. **Conclusion** ω -3 PUFA has therapeutic effect on ALI after operation of Stanford A aortic dissection which may be related to depressing acute inflammatory response.

Key words: ω -3 polyunsaturated fatty acids; Parenteral nutrition; Stanford A aortic dissection; Acute lung injury; Inflammation response; Respiratory functions

Stanford A 型主动脉夹层年发病率约为 5 ~ 30/100 万 (2000 年美国发布),起病急,进展快,需要紧急手术治疗,才能挽救患者生命。Stanford A 型主动脉夹层术后急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是最常见的严重并发症,发病率可高达 39% ~ 49%^[1-2],直接影响患者预后。全身炎症反应过度激活是导致急性主动脉夹层术后 ALI 的重要机制之一^[3],此外术中大量输血,也会对肺功能造成一定影响。有研究表明, ω -3 多不饱和脂肪酸 (ω -3 PUFA) 能通过多种机制调控机体的炎症反应和免疫功能^[4-6],故我们观察肠外营养添加 ω -3 PUFA 能否降低急性 A 型主动脉夹层术后发生 ALI 患者机体的早期炎症反应,进而改善呼吸功能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6 月至 2016 年 2 月入住我院心胸外科监护室的 Stanford A 型主动脉夹层术后发生 ALI 患者 30 例,其中男 21 例,女 9 例;年龄 40 ~ 70 岁,所有患者术中常规桡动脉、颈内静脉置管分别用于监测动脉血压、静脉压和输液。将患者随机分为研究组和对照组,每组 15 例。Stanford A 型主动脉夹层纳入标准:动脉壁剥离部位累及升主动脉者。剔除标准:(1)术前已发生 ALI;(2)马凡综合征,年龄 < 40 岁或 > 70 岁,有吸烟史和糖尿病者,有免疫疾病如白塞病等;(3)高甘油三酯血症患者 (甘油三酯 > 3.0 mmol/L);(4)严重肝肾功能不全者;(5)2 周内接受过细胞毒药物或免疫抑制剂治疗者;(6)存在肺部或其他感染者。

1.2 肺损伤诊断标准 依据 1994 年欧美联席会议和中华医学会重症医学分会制订的诊断标准:(1)急性起病;(2)氧合指数 [OI (PaO₂/FiO₂)] < 300;(3)X 线胸片显示双肺斑片状或大片浸润阴影;(4)肺动脉楔压 < 19 mm Hg 或无充血性心力衰竭的临床证据。常规治疗包括对症处理原发病、保护性肺通气策略和限制性液体管理,以及白蛋白输注,维持患者白蛋白水平在 30 g/L 以上,均给予头孢呋辛钠 (1.5 g, q12 h) 预防感染等。

1.3 治疗与方法 两组患者均按常规方案治疗,接受等热量等氮营养支持,提供总热量为 25 kcal ·

kg⁻¹ · d⁻¹,氮为 0.3g · kg⁻¹ · d⁻¹,肠外营养支持采用中心静脉 (颈内静脉) 置管;肠内营养采用鼻胃管或鼻肠管持续输注。依据患者肠道耐受情况,肠内营养最多每天提供 1 000 kcal 热量和相应氮源 (能全力,纽迪希亚制药),剩余由肠外营养提供,糖脂比为 1 ~ 1.5:1,热氮比为 120 ~ 150:1。给予适量维生素和微量元素,并给予胰岛素控制血糖 < 10 mmol/L。研究组在常规方案治疗的基础上于肠外营养中添加 ω -3 PUFA (尤文,华瑞制药),疗程 5 d。所有患者均签署治疗知情同意书。

1.4 观察指标

1.4.1 炎症指标检测 两组患者于营养治疗前和治疗后第 5 天分别抽取外周静脉血 10 ml,取 5 ml 在本院检验科全自动生化分析仪检测血清超敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 浓度;另取 5 ml,在 4℃ 下 3 000 r/min 离心 8 min,分离出血清,分装冻存于 -80℃ 冰箱,待标本收集完成后集中检测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测各时点的肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-10 (IL-10)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、晚期糖基化终末产物受体 (RAGE) 浓度,ELISA 试剂盒购自上海碧云天。

1.4.2 呼吸功能监测和随访 在治疗后第 5 天抽取桡动脉血 0.5 ml,进行动脉血气分析,检测氧合指数 (OI)、呼吸指数 (RI = A-aDO₂/PaO₂)。使用有创机械通气的患者,计算机通气时间。比较两组呼吸机使用时间、ICU 停留时间,并随访住院期间病死率。

1.5 统计学方法 所得数据采用 SPSS 13.0 软件包进行处理分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后的比较采用配对样本 t 检验;率的比较采用确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料 两组患者性别、年龄、体质指数、急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分,手术术式 (经典:主动脉弓替换和支架象鼻手术;Betall;带瓣人造血管替代升主动脉根部和主动脉瓣膜,并移植左右冠状动脉手术),体外循环时间、主动脉阻断时间、深低温停循环时间以及术

中输血量等差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有可比性。见表 1。

2.2 两组炎症指标比较 两组患者营养支持第 5 天, 研究组 hsCRP、TNF- α 、RAGE 及 MMP-9 水平均较 Stanford A 型主动脉夹层手术后当天 (营养支持治疗前) 明显下降, 且研究组水平明显低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。两组患者术后第 5 天 IL-10 水平虽较术后当天升高, 但对照组升高程度更明显 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 OI 和 RI 变化 研究组患者治疗第 5 天 OI 较治疗前升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)、RI 降低 ($P < 0.01$), 与对照组比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组 ($n = 15$)	对照组 ($n = 15$)	P 值
性别 (男/女)	10/5	11/4	0.702
年龄	56 \pm 7	58 \pm 7	0.736
体质指数 (kg/m^2)	23 \pm 2	23 \pm 1	0.439
APACHE II (分)	14 \pm 2	15 \pm 2	0.441
手术时间 (min)	487 \pm 39	454 \pm 41	0.853
体外循环时间 (min)	153 \pm 23	143 \pm 29	0.925
主动脉阻断时间 (min)	98 \pm 47	68 \pm 53	0.640
深低温停循环时间 (min)	31 \pm 11	32 \pm 7	0.976
输血量 (ml)	3128 \pm 1597	3039 \pm 1376	0.920
手术方式 (经典/Betall + 经典)	13/2	12/3	0.638

表 2 两组患者治疗前后各项指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组		对照组	
	术后当天	术后 5 天	术后当天	术后 5 天
hsCRP (ng/L)	38 \pm 5	12 \pm 5 ^{bc}	40 \pm 8	19 \pm 4 ^b
TNF- α (g/L)	383 \pm 100	68 \pm 15 ^{bc}	373 \pm 103	165 \pm 10 ^b
IL-10 (g/L)	55 \pm 15	69 \pm 18	45 \pm 12	73 \pm 23 ^b
RAGE ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	33 \pm 3	26 \pm 3 ^{bc}	32 \pm 2	30 \pm 2
OI	190 \pm 35	274 \pm 15 ^{ac}	179 \pm 42	240 \pm 23
RI	0.5 \pm 0.2	0.2 \pm 0.1 ^{bc}	0.6 \pm 0.2	0.4 \pm 0.1 ^a
MMP-9 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	1.2 \pm 0.3 ^c	0.5 \pm 0.1 ^{bc}	0.8 \pm 0.2	0.7 \pm 0.2

注: 与术后当天 (治疗前) 比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与对照组比较, ^c $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者呼吸机使用和 ICU 住院时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组	对照组	P 值
机械通气时间 (h)	42 \pm 19	51 \pm 18	> 0.05
ICU 住院时间 (d)	7 \pm 1	9 \pm 1	> 0.05

2.4 两组机械通气时间、ICU 住院时间和住院期间病死率比较 研究组进行有创机械通气的患者机械通气时间、ICU 住院时间较对照组略有下降, 但差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 3。两组患者均未出现住院期间死亡。

3 讨论

急性 A 型主动脉夹层是危及生命的心血管疾

病, 需要临床积极干预、急诊手术治疗, 而术后 ALI 可使机械辅助通气时间、ICU 和总住院时间延长^[7], 增加医疗费用和负担, 带来新的临床问题, 是影响主动脉夹层预后的一个重要因素。

A 型主动脉夹层术后发生 ALI 与多种因素存在关联性。主动脉夹层患者肥胖是术前氧合下降的独立危险因素^[8-9], 过度肥胖会导致呼吸肌活动受限, 胸式呼吸减弱; 同时使功能残气量及残气量明显下降, 影响肺组织顺应性, 引发低氧血症^[10]。此外, 急性 A 型主动脉夹层可以引发全身性炎症反应^[11], 肺组织是由肺泡外包绕着大量毛细血管所构成的, 大量炎症细胞聚集在肺毛细血管网并激活, 进一步释放炎症介质, 直接损伤肺泡上皮和血管内皮细胞, 毛细血管通透性增强, 进而肺水肿及微血栓形成, 引发 ALI。而且急性主动脉夹层发病时, 主动脉内膜破裂形成夹层, 主动脉假腔内因血流动力学改变形成血栓, 同时纤溶系统激活与血管内皮细胞下基质暴露均可导致组织因子释放^[12], 引起凝血功能异常, 围术期患者血液呈现高凝状态, 极易形成微栓子, 栓塞肺泡毛细血管, 出现低氧血症^[13-14]。除了缺血再灌注损伤和夹层本身的病理生理因素外, 手术打击、体外循环及深低温停循环技术的应用又会进一步加重肺损伤。夹层手术范围大、时间长, 体外循环时间也长, 心肺转流对于全身脏器的影响和血液的破坏, 加上患者术前即存在凝血功能异常, 往往需要大量输血或自体血液回输, 输血也会更进一步造成肺损伤, 损伤肺毛细血管网, 因为血液或血液制品输入后, 最先到达肺毛细血管网^[15]。MMP-9^[16-17] 和 RAGE^[18-19] 是 ALI 标记物, 可用来预测 ALI 的发生, 评估 ALI 程度和判断预后。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族中一员, 直接参与肺炎症和肺损伤时细胞外基质的分解和重塑, 还能调节炎症细胞活性, 也可抑制炎症趋化因子。RAGE 广泛分布在单核-巨噬细胞和内皮细胞表面, 可以通过激活核因子 κB , 持续激活炎症反应, 是公认的炎症反应始动和持续的重要因子, 可直接募集白细胞, 介导免疫细胞活化和促炎因子、黏附分子上调。本研究在排除了肥胖和输血, 以及手术时间等其他影响因素以后, 重点观察了上述两个与 ALI 密切相关的因子, 以及其他炎症因子水平变化, 结果说明在发生 ALI 时, 存在全身炎症反应, 早期予以适当控制炎症反应, 有助于减轻患者脏器损害、改善预后。

ω -3 PUFAs 能改变细胞膜磷脂构成, 增加膜流动性, 可通过不同机制影响炎症细胞功能, 调节炎症因子合成, 最终抑制细胞炎症反应及免疫功能^[20]。 ω -3 PUFA 还可降低免疫细胞活性, 减少细胞因子生成,

有效抑制脓毒血症患者机体炎性反应,缩短 ICU 住院时间,降低病死率^[21];在肝移植患者中应用也具有减少炎症递质释放、改善重度感染预后的作用^[22]。扶志敏等^[23]应用 ω -3 PUFAs 治疗内毒素导致的 ALI,取得肯定效果。胡波等^[24]在感染导致的 ALI 患者肠外营养中添加 ω -3 PUFAs,可减少 TNF- α 释放,降低 hsCRP 水平。本研究也发现,在主动脉夹层术后发生 ALI 患者肠外营养中添加 ω -3 PUFA 不仅可降低炎症因子水平,还可改善与 ALI 相关因子 MMP-9 和 RAGE 的水平,提示 ω -3 PUFA 可以改善 ALI 患者预后、减轻肺损伤、改善肺氧合功能,对于主动脉夹层术后 ALI 具有一定保护效益。关于 ω -3 PUFA 治疗主动脉夹层术后发生 ALI 的机制、最佳用量范围和 Related 不良反应等,还需更大型的临床试验进一步研究。

参考文献

- [1] Kurabayashi M, Okishige K, Azegami K, et al. Reduction of the PaO₂/FiO₂ ratio in acute aortic dissection - relationship between the extent of dissection and inflammation [J]. *Circ J*, 2010, 74 (10):2066 - 2073.
- [2] Tomita K, Hata N, Kobayashi N, et al. Predicting the occurrence of oxygenation impairment in patients with type - B acute aortic dissection [J]. *Int J Angiol*, 2014, 23 (1):53 - 60.
- [3] 沈叶菊,陈晓兵,石远峰,等. 乌司他丁对脂多糖致急性肺损伤大鼠肺组织糖皮质激素受体 α 和 β 表达的影响 [J]. *中国临床研究*, 2015, 28 (10):1272 - 1276.
- [4] Skulas-Ray AC. Omega-3 fatty acids and inflammation: a perspective on the challenges of evaluating efficacy in clinical research [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2015 (116/117):104 - 111.
- [5] 韩宏毅,王剑. 多不饱和脂肪酸及其生理功能 [J]. *中国临床研究*, 2010, 23 (6):523 - 525.
- [6] Tortosa-Caparrós E, Navas-Carrillo D, Marín F, et al. Anti-inflammatory Effects of Omega 3 and Omega 6 Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease and Metabolic Syndrome [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016 Jan 8;0. [Epub ahead of print].
- [7] Wang Y, Xue S, Zhu H. Risk factors for postoperative hypoxemia in patients undergoing Stanford A aortic dissection surgery [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2013, 8:118.
- [8] Pereira H, Xarú D, Monconca J, et al. Patients with a high risk for obstructive sleep apnea syndrome: postoperative respiratory complications [J]. *Rev Port Pneumol*, 2013, 19 (4):144 - 151.
- [9] Aizawa K, Sakano Y, Ohki S, et al. Obesity is a risk factor of young onset of acute aortic dissection and postoperative hypoxemia [J]. *Kyobu Geka*, 2013, 66 (6):437 - 444.
- [10] Mahadev S, Salome CM, Berend N, et al. The effect of low lung volume on airway function in obesity [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 188 (2):192 - 199.
- [11] Wen D, Zhou XL, Li JJ, et al. Plasma concentrations of interleukin-6, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413 (1/2):198 - 202.
- [12] Albini P, Barshes NR, Russell L, et al. D-dimer levels remain elevated in acute aortic dissection after 24 h [J]. *J Surg Res*, 2014, 191 (1):58 - 63.
- [13] 孙博,刘楠,邢晓燕,等. 急性 Stanford A 型主动脉夹层围术期急性肺损伤与 D-二聚体相关性的探讨 [J]. *心肺血管病杂志*, 2013, 32 (1):26 - 29.
- [14] den Exter PL, van der Hulle T, Klok FA, et al. Advances in the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. *Thromb Res*, 2014, 133 Suppl 2:S10 - S16.
- [15] Shaz BH, Stowell SR, Hillyer CD. Transfusion-related acute lung injury: From bedside to bench and back [J]. *Blood*, 2011, 117 (5):1463 - 1471.
- [16] 夏健明,杨百晖,刘寅强. 主动脉夹层肺损伤患者 MMP-9 与 hsCRP 的相关性 [J]. *江苏医药*, 2013, 39 (2):185 - 187.
- [17] 童尧,李泉. MMP-9、HIF-1 和 SIRT1 在急性肺损伤中的研究进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25 (3):384 - 388.
- [18] 俞敏,赵赛,程怀平,等. RAGE 与腹腔注射脂多糖诱导新生大鼠急性肺损伤的相关性研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34 (8):1051 - 1055.
- [19] 舒畅. RAGE 在急性肺损伤时变化的实验研究 [D]. 重庆:重庆医科大学, 2011.
- [20] 莫嫣婷,胡小兰,常丽丽,等. 肠外营养添加 ω -3 多不饱和脂肪酸对脓毒症患者预后的影响:系统文献回顾与 Meta 分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (3):142 - 147.
- [21] 吴远怡,何祥英. 脓毒症与 ω -3 多不饱和脂肪酸 [J]. *海南医学*, 2012, 23 (5):106 - 108.
- [22] 魏来,杜敦峰,刘斌,等. 鱼油脂肪乳注射液对肝移植术后肝功能及机体免疫功能的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2010, 27 (5):594 - 596.
- [23] 扶志敏,王正,杨林,等. ω 3 鱼油脂肪乳剂对内毒素致急性肺损伤保护作用机制的研究 [J]. *中国急救医学*, 2009, 29 (8):715 - 719.
- [24] 胡波,李建国. 鱼油对急性肺损伤病人早期炎症反应和呼吸功能的影响 [J]. *肠外与肠内营养*, 2011, 18 (3):139 - 141.

收稿日期:2016-03-22 修回日期:2016-04-01 编辑:周永彬