

· 论 著 ·

Omega-3 多不饱和脂肪酸对颈胸腹三切口食管癌切除术后炎症反应的影响研究

王 苏¹, 郭 华², 赵 颖³, 樊睿杰², 董 兵¹

[摘要] 目的 明确 Omega-3 多不饱和脂肪酸对颈胸腹三切口食管癌术后炎症反应的影响。方法 将 44 例颈胸腹三切口食管癌手术患者随机分为干预组(21 例)和对照组(23 例)。术后肠内营养支持方案对照组给予中长链脂肪乳剂, 干预组加用 Omega-3 鱼油脂肪乳剂, 其他治疗措施相同。观察患者术后一般情况, 检测 C-反应蛋白(CRP)、白细胞总数(WBC)、APACHE II 评分及血浆白细胞介素-6(IL-6)浓度水平。结果 两组患者在术中术后一般情况、WBC、CRP 及 APACHE II 评分上差异均无统计学意义($P>0.05$)。Omega-3 多不饱和脂肪酸组患者在术后第 2 天及第 3 天 IL-6 低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 在颈胸腹三切口食管癌手术中, Omega-3 多不饱和脂肪酸能够有效降低颈胸腹三切口食管癌术后 IL-6 水平。

[关键词] 食管癌; Omega-3 多不饱和脂肪酸; 白细胞介素-6

[中图分类号] R453.9 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.05.016

The effect of ω -3 fish oil fatty emulsion on inflammatory reaction indicators in cervico-right thoracic-abdominal triple incision (McKeown surgery) esophageal carcinoma resection

WANG Su¹, GUO Hua², ZHAO Ying³, FAN Rui-jie², DONG Bing¹. 1. Department of Cardiothoracic Surgery, 305 Hospital of PLA, Beijing 100017, China; 2. Department of Cardiothoracic Surgery, 171 Hospital of PLA, Jiujiang, Jiangxi 332000, China; 3. Surgical Intensive Care Unit of Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the impact of ω -3 fish oil fatty emulsion on inflammatory reaction indicators in cervico-right thoracic-abdominal triple incision (McKeown surgery) esophageal carcinoma resection. **Methods** A total of 44 patients who undergo McKeown surgery were randomly assigned to two groups: the FO group ($n=21$) and the control group ($n=23$). In the first 3 days after operation, the control group was given MCT/LCT liquid emulsion. The patients in FO group was administered ω -3 fish oil fatty emulsion additionally. The general status, CRP, WBC, APACHE II and IL-6 were detected and analysed. **Results** It showed no significant difference between the general status, CRP, WBC, APACHE II ($P>0.05$). The plasma IL-6 concentration was significantly lower in the trial group than the control group on D2 and D3 ($P<0.05$). **Conclusion** ω -3 fish oil fatty emulsion can significantly reduce the concentration of IL-6 in McKeown surgery.

[Key words] esophageal carcinoma; ω -3 fish oil fatty emulsion; IL-6

食管癌是我国较为高发的疾病, 早期施行根治性手术治疗可确切改善患者预后。但是由于食管特殊的功能及解剖位置, 食管癌根治术尤其是颈胸腹三切口食管癌切除术的创伤往往较大, 如何减小手术创伤, 减少术后炎症反应, 一直为胸外科的研究热点^[1]。近年来, 脂肪乳剂在外科术后重症患者

的营养支持上的重要性得到一致公认。Omega-3 多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acids, ω -3 PUFAs)由于具有独特的抗炎功能而备受关注, 并在脓毒症、全身炎症反应综合征、严重创伤、头颅、腹部大手术术后的重症患者治疗上取得了显著的效果^[2]。本研究旨在明确 Omega-3 多不饱和脂肪酸对经右胸、颈、腹食管癌手术患者术后炎症反应指标的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取解放军 171 医院胸心外科 2012 年 6 月 1 日-2015 年 2 月 1 日行经右胸、颈、腹食管癌手术患者 44 例, 随机分为干预组 21 例和对照组 23 例。本研究纳入标准为: 在解放军 171 医院

作者单位: 1.100017 北京, 解放军 305 医院胸心外科;
2.332000 江西九江, 解放军 171 医院胸心外科;
3.518020 广东深圳, 深圳市人民医院外科重症监护室

通讯作者: 郭 华, E-mail: guohua171@126.com

引用格式: 王 苏, 郭 华, 赵 颖, 等. Omega-3 多不饱和脂肪酸对颈胸腹三切口食管癌切除术后炎症反应的影响研究[J]. 东南国防医药, 2016, 18(5): 501-504.

确诊为中上段食管癌且在解放军 171 医院行经食管癌右胸、颈、腹三切口根治术的患者。排除标准为：①术前处于炎症急性期及往消化道手术史；②术前 6 个月内使用免疫抑制剂者及术后早期使用影响炎症反应的药物，如布洛芬、激素类；③术前合并糖尿病者；④术前合并严重心、肺、肾功能不全者，凝血功能严重受损；⑤过敏体质或对 Omega-3 多不饱和脂肪酸过敏等；⑥签署书面知情同意书，并经医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 本研究为前瞻性随机对照研究。①手术方式：由同一组手术医师，采用常规左侧卧位经右胸食管癌切除，纵隔食管旁淋巴结清扫，翻身平卧位开腹游离胃部，常规清扫贲门旁，小弯、及腹腔干肝动脉旁淋巴结，制作管状胃，于左颈部手工吻合，留置胃管，所有患者均于术中放置鼻空肠管，深度过 Treitz 韧带约 30 cm。②营养支持方案：两组均给予等热量、等氮值营养支持，术后早期（术后 3 天内）以胃肠外营养为主，后逐步向胃肠内营养过度，总热量控制于 125.4 kJ/(kg/d)。胃肠外营养：手术当天起经中心静脉输注肠外营养液，干预组采用中长链脂肪乳 1.0 g/(kg/d)加 ω -3 鱼油脂肪乳 0.2 g/(kg/d)（尤文注射液，华瑞公司产品）。对照组采用中长链脂肪乳 1.2 g/(kg/d)（力能注射液，华瑞公司产品）；肠外营养支持方案中其余成分相同，术后每天给药。胃肠内营养：术后第 1 天以输液器 24 小时均速经鼻空肠管给予氯化钠注射液 10 mL/kg，第 2 天给予 5% 葡萄糖氯化钠 10 mL/kg，第 3 天给予 5% 葡萄糖氯化钠 20 mL/kg，氯化钠注射液 10 mL/kg；3 d 后起给予瑞素乳剂（华瑞制药有限公司）。③术后管理及监护：手术结束后，常规入 ICU 监护病房，常规心电图监测。术后均常规予以解痉化痰、抗生素预防感染、预防应激性溃疡、控制血糖和补液等治疗。

1.3 观察指标 一般指标：两组患者性别、年龄、肿瘤类型、手术时间及术后 TNM 分期等。检测指标：两组患者分别于手术前（手术当日）、术后第 1 天、术后第 2 天、术后第 3 天采集血液样本。采用 ELISA 试剂盒检测白细胞介素-6(IL-6)。采用 ADV IA 2120 全血细胞分析仪和 Olympus Au5400 全自动生化分析仪，在解放军 171 医院检验科和生化室检测白细胞总数(WBC)及 C-反应蛋白(CRP)。在治疗前后行急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS 18.0 统计软件处理，计量资料采用均数±标准差表达，两组均

数比较独立样本 *t* 检验，对于计数资料采取卡方检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 两组患者均无围术期死亡，无术后呼吸衰竭及吻合口瘘等情况，在性别、年龄、肿瘤类型、手术时间、术后 TNM 分期及术中失血量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，两组患者的基线一致，具有可比性，见表 1。

表 1 两组颈胸腹三切口食管癌手术患者一般情况比较		
指标	干预组 (n=21)	对照组 (n=23)
性别(男/女)	6/15	7/16
年龄(岁)	61.4±10.3	59.1±7.9
T 分期		
T1	3	5
T2	5	8
T3	12	9
T4	1	1
N 分期		
N1	8	9
N2	12	11
N3	1	3
手术时间(h)	5.91±1.93	5.83±2.31
出血量(mL)	453.4±158.3	487.5±188.1

2.2 临床指标及化验指标比较 两组患者术前 CRP、WBC、IL-6 之间无明显差异 ($P > 0.05$)。术后第 1 天两组患者在较各自术前 CRP、WBC、IL-6 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，两组患者间以上各指标及 APACHE II 评分均无统计学差异 ($P > 0.05$)。术后第 2 天，各组各项指标与术前比较均有显著差异 ($P < 0.05$)，干预组 IL-6 较对照组显著降低 ($P < 0.05$)，余指标未见明显差异 ($P > 0.05$)。术后第 3 天，各组各项指标与术前比较均有显著差异 ($P < 0.05$)，干预组 IL-6 较对照组显著降低 ($P < 0.05$)，余指标未见明显差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

食管癌是我国较为多发的疾病，食管中段为常见好发部位。目前中段食管癌的治疗主要以手术为主，辅以放化疗。在中段食管癌根治性手术中，常用的术式有经左胸切除食管，打开膈肌完成胃游离，弓上或弓下吻合及经右胸切除食管癌、经中上腹游离胃（左颈部或右胸顶吻合）两种。经右胸入路对于术野的暴露，肿瘤的完整性切除以及胸部、腹部、颈部的淋巴结清扫，在理论上均优于左胸。

表 2 两组颈胸腹三切口食管癌手术患者手术前后炎症反应指标的变化 ($\bar{x}\pm s$)

指标	手术当日		术后第 1 天		术后第 2 天		术后第 3 天	
	干预组 (n=21)	对照组 (n=23)	干预组 (n=21)	对照组 (n=23)	干预组 (n=21)	对照组 (n=23)	干预组 (n=21)	对照组 (n=23)
WBC($10^9/L$)	6.82 \pm 1.93	7.10 \pm 2.13	14.38 \pm 3.41	13.96 \pm 5.41	15.46 \pm 4.82	16.01 \pm 5.22	14.11 \pm 3.31	14.68 \pm 4.33
CRP(mg/L)	5.62 \pm 0.65	6.01 \pm 0.93	15.87 \pm 4.93	18.14 \pm 7.21	18.30 \pm 5.24	17.82 \pm 8.10	16.39 \pm 7.51	18.01 \pm 3.98
IL-6(ng/L)	6.82 \pm 0.23	6.62 \pm 0.18	87.35 \pm 22.56	90.18 \pm 22.17	96.02 \pm 10.23*	120.11 \pm 20.55	80.68 \pm 16.15*	106.09 \pm 18.59
APACHE II	—	—	17.2 \pm 3.5	17.9 \pm 4.1	14.3 \pm 4.6	15.0 \pm 3.9	12.3 \pm 2.6	11.8 \pm 3.2

注:与对照组比较,* $P<0.05$

但由于经右侧手术为颈胸腹三野操作,手术时间长,出血量较多,患者术后往往全身炎症反应较大,易伴发呼吸功能障碍、吻合口瘘等并发症,易发生全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrom, SIRS),导致不良后果^[3]。故经右侧入路手术患者围术期风险高于左侧入路手术者,患者手术获益因此降低,所以学术界尚未确立其优势地位^[1]。因此通过合理方式控制手术创伤,减少炎症反应,成为经右胸手术及围术期管理面临的主要问题。目前经右胸胸腔镜下中段食管癌切除可很好控制手术创伤,但其尚于少部分一流医院开展,短期难以于全国范围内推广^[4]。因此,临床上需要一种较为简单易行的方法以控制食管癌术后的炎症反应。

近年来,脂肪乳剂在外科术后重症患者的营养支持上的重要性得到一致公认,而 Omega-3 多不饱和脂肪酸具有独特的抗炎功能。Omega-3 多不饱和脂肪酸主要包括 α -亚麻酸(α -linolenic acid, ALA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)。目前广泛认为 Omega-3 多不饱和脂肪酸具有抗血栓、调节免疫、调节脂肪代谢、调节基因表达等多种功能。其中 Omega-3 多不饱和脂肪酸对炎症反应、免疫功能的调节作用尤为特殊。目前认为其机制可能为:①通过影响花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的代谢而产生效应^[5-6];②通过改变细胞膜的流动性产生抗炎效应^[7-8];③作用于某些炎症、免疫介质产生效应^[9];④通过作用于细胞信号转导和基因表达而产生抗炎调节免疫效应等^[10-11]。有研究表明在胃癌和结直肠癌患者术后 1 周内应用 Omega-3 多不饱和脂肪酸能够有效减轻过度的炎症反应,改善患者术预营养状态,改善患者术后免疫功能,促进术后肠道功能恢复^[12]。还有研究证实多不饱和脂肪酸能够有效缩短腹部大手术患者术后呼吸机辅助使用时间、住院时间及降低死亡率,并降低术后 CRP 蛋白水平及 IL-6 水平^[13]。鲍捷等^[14]证实 Omega-3

在控制体外循环造成的炎症反应具有明确的效果。因此我们尝试通过添加 Omega-3 多不饱和脂肪酸,来降低经右胸、颈、腹食管癌手术的炎症反应,以降低手术风险。

由于目前学界多主张食管癌术后应早期开始给予胃肠内营养,以维持未干预的下消化道胃肠道菌群及粘膜屏障等功能正常^[15]。本实验也在术后第 1 天通过鼻空肠管于胃肠道内给予了氯化钠,于术后 3 天后给予瑞素乳剂,后逐步由胃肠外营养向肠内营养过度。但由于肠内营养的使用,使影响本研究的不可控因素增加,故本实验只选取了术后前 3 天作为干预的时间,较一般实验缩短,但依旧发现 Omega-3 多不饱和脂肪酸组患者术后第 2 天及第 3 天血清 IL-6 水平较对照组显著下降,与其他研究结果相一致,但 CRP 未见明显差异,考虑为原因可能是 CRP 的影响因素较多,不能简单解释为完全反应炎症反应程度。因此我们认为 Omega-3 多不饱和脂肪酸可以在一定程度上降低经右胸食管癌切除术后的炎症因子,对于管控围术期炎症反应有积极意义,从而降低该术式所带来的风险及创伤。

【参考文献】

[1] 张 鸿,汪 健,姜 涛.食管癌 Ivor-Lewis 术式与 Sweet 术式比较研究的 Meta 分析[J].中华胃肠外科杂志,2014,17(9): 892-896.

[2] 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.

[3] 周宜勇,张绍明,段德溥,等.高龄食管癌两种手术方式的临床分析[J].东南国防医药,2011,13(5):425-427.

[4] 王 通,闫天生.电视胸腔镜食管癌微创手术现状及评价[J].中国微创外科杂志,2008,14(7):661-663.

[5] Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, et al. Dietary supplementation with gamma-linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans [J]. J Nutr, 2001, 131:1918.

[6] Calder, Philip C. n-3 Fatty Acids and Inflammation-New Twists in an Old Tale[J].J Clin Invest,2004, 19(18): 36-40.

[7] Green P, Gispan-Herman I, Yadid G. Increased arachidonic acid concentration in the brain of Flinders Sensitive line rats, an animal model of depression[J].Lipid Res,2005,46(6):1093-1096.

[8] 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.
- [9] Calder PC, Yaqoob P, Thies F, et al. Fatty acids and lymphocyte functions [J]. Nutr, 2002, 87(Suppl 1): S31.
- [10] Li H, Ruan XZ, Powis SH, et al. EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2c cells: evidence for a PPAR-gamma-dependent mechanism [J]. Kidney Int, 2005, 67(3): 867-874.
- [11] Zhao Y, Chen LH. Eicosapentaenoic acid Prevents lipopolysaccharide-stimulated DNA binding of activator protein-1 and c-Jun N-terminal kinase activity [J]. J Nutr Biochem, 2005, 16(2): 78-84.
- [12] 刘洪汎, 刘跃武, 孙永亮. omega-3 鱼油脂肪乳剂对胃肠道术后病人炎症反应和凝血功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2009, 16(5): 272-275.
- [13] 蒋小华, 李 宁, 朱维铭. 肠内免疫营养对手术创伤后机体免疫、炎症反应及预后的影响[J]. 中国实用外科杂志, 2004, 24(1): 43-46.
- [14] 鲍 捷, 董 兵. omega-3 多不饱和脂肪酸对体外循环下心脏直视手术围术期炎症反应及凝血功能的影响[J]. 浙江临床医学, 2014, 16(7): 1049-1051.
- [15] 李 卫, 赵雍凡. 术后早期肠内营养对食管癌患者肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2004, 11(2): 108-111.
- (收稿日期: 2016-06-20; 修回日期: 2016-08-30)
(本文编辑: 黄攸生; 英文编辑: 王建东)

(上接第 485 页)

法仍具有以下几个优点^[13-14]: ①有效解决 PCR 污染问题, 整个过程在单管中进行, 不需打开管盖, 基本杜绝了污染; ②自动化程度高, 检测周期短; ③检测的高特异性; ④能够检测出 L 型结核菌, 相对培养法和涂片法不能检出 L 型菌来讲, 提高了检出率。由于 TB-DNA 诊断结核性胸膜炎的灵敏度较低, 不应做单独诊断试验, 需联合其他指标, 以避免漏诊。同时, 一旦 TB-DNA 阳性, 应高度怀疑结核性胸膜炎的存在。

研究表明, 在结核性胸膜炎的诊断中, T-SPOT.TB 检测技术相比较其他检查, 具有高敏感性、特异性较强、取材易于获取、简单方便、无创伤的特点, 是早期诊断的一个可靠指标, 应将其作为结核性胸膜炎临床检查中的一项常规检查方法。ADA 有较高的特异度和中等灵敏度, 是一项较有价值的指标。痰液 TB-DNA 在三种检测方法中特异度最高, 灵敏度最低, 有一定诊断意义, 但不宜做排除性诊断, 应将三者联合检测有机结合, 对提高结核性胸膜炎诊断具有重要的诊断意义。

【参考文献】

- [1] Rahimkhani M, Einollahi N, Daneshvar HK, et al. Survey of serum procalcitonin in cirrhotic patients[J]. Acta Medical Iranica, 2013, 51(3): 153-156.
- [2] 黄宇筠, 黄鑫炎, 罗益锋. HS-CRP、PCT 在鉴别类肺炎性与结核性胸腔积液的研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(22): 3666-3667.
- [3] 唐神结, 李 亮, 高 文, 等. 中国结核病年鉴(2015)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [4] 张文宏, 李忠明. 全球结核病控制六十年规划的成果、现状和展望[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2013, 33(1): 47-55.
- [5] Sahn SA, Huggins JT, San José ME, et al. Can tuberculous pleural effusions be diagnosed by pleura fluid analysis alone? [J]. Int J Tuber Lung Dis, 2013, 17(6): 787-793.
- [6] 何丙生, 代秀萍, 李双初, 等. 腺苷脱氨酶、结核抗体及 DNA 联合检测在结核性积液的临床诊断价值[J]. 武汉大学学报, 2012, 33(4): 544-546.
- [7] 郭新美, 尹丽霞, 寇昌伟, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验诊断老年患者肺结核的应用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(12): 2647-2660.
- [8] 李林阳, 廖江荣. 结核感染 T 细胞斑点试验对尘肺结核的诊断价值[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(8): 683-685.
- [9] 魏 娟. 非血液体的 γ -干扰素释放检测对结核感染的诊断价值[J]. 东南国防医药, 2012, 14(1): 49-54.
- [10] 王 永, 姜 岩. 结核感染 T 细胞斑点试验诊断结核性胸腔积液的临床价值[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2015, 49(2): 165-167.
- [11] 宋 巍, 朱可玉, 孙艳华, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核性疾病中的诊断价值分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9): 1934-1935.
- [12] 廖 兵, 丁显平. T-SPOT.TB 和 ADA 在结核性胸膜炎中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(17): 2323-2325.
- [13] 王晓琴, 马燕粉, 李锐成, 等. 尿液结核分支杆菌检测方法在泌尿系结核诊断中的应用研究[J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(8): 624-627.
- [14] 陈学羽, 陈 中, 夏 萍. 某部 2012 年新兵复检中肺结核筛查结果分析[J]. 东南国防医药, 2013, 15(4): 367-367.
- (收稿日期: 2016-06-22; 修回日期: 2016-07-29)
(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)