

· 论著 ·

ω-3脂肪酸对脓毒症患者临床预后影响的回顾性真实世界研究*

刘晓君 马永辉 刘振密 陈友莲 刘雪燕 陈怀生*

深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院,南方科技大学第一附属医院)重症医学科(广东深圳518020)

【摘要】目的 回顾性分析ω-3脂肪酸对脓毒症患者临床预后的影响。**方法** 回顾性分析2016年12月-2019年6月期间我院收治的1733例脓毒症患者的临床和随访资料,依据患者是否接受ω-3鱼油脂肪乳治疗分组,303例接受为ω-3鱼油脂肪乳组,余1430例未接受为对照组。比较两组患者的常见实验室检查指标、预后及不良反应情况。**结果** 两组的性别、年龄、感染种类、APACHE评分、糖尿病、高血压及脑出血发生率、能量供给量、蛋白质、脂肪、肠外营养时间、肠外营养输注途径比较差异统计学无意义($P>0.05$)。ω-3鱼油脂肪乳组用药第9d时血清WBC、PCT、AST、TC、TG水平均低于对照组,有统计学意义($P<0.05$)。ω-3鱼油脂肪乳组的氧合指数、机械通气时间、VAP发生率、28d病死率均低于对照组,脱机成功率高于对照组,有统计学意义($P<0.05$)。ω-3鱼油脂肪乳组患者的死亡累积风险及病死率较对照组降低。**结论** ω-3鱼油脂肪乳组患者的死亡累积风险及病死率更低,ω-3鱼油脂肪乳可能改善脓毒症患者的预后,未发现明显不良反应。

【关键词】 脓毒症; ω-3鱼油脂肪乳; 免疫抑制; 病死率; 实验室指标

【中图分类号】 R446

【文献标识码】 A

【基金项目】 深圳市重点实验室(ZDSYS20200811142804014); 深圳市医学重点学科(SZXK045)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.01.043

A Retrospective Real World Study of the Effect of Omega-3 Fatty Acids on the Clinical Prognosis of Patients with Sepsis*

LIU Xiao-jun, MA Yong-hui, LIU Zhen-mi, CHEN You-lian, LIU Xue-yan, CHEN Huai-sheng*

Department of Critical Care Medicine, Shenzhen People's Hospital (The Second Clinical Medical College, Jinan University, The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology), Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To retrospectively analyze the effect of omega-3 fatty acids on the clinical prognosis of patients with sepsis. **Methods** The clinical data and follow-up data of 1733 patients with sepsis admitted to our hospital from December 2016 to June 2019 were retrospectively analyzed. Based on whether the patients received omega-3 fish oil and fat emulsion treatment, 303 patients received omega 3 Fish oil fat milk group, the remaining 1430 cases were not accepted as the control group. The baseline conditions, common laboratory test indicators, prognosis and adverse reactions of the two groups of patients were compared. **Results** Gender, age, type of infection, focus of infection, APACHE score, incidence of diabetes, hypertension and cerebral hemorrhage, energy supply, protein, fat, parenteral nutrition time, parenteral nutrition between the omega-3 fish oil fat emulsion group and the control group There was no significant difference in the infusion route ($P>0.05$). The serum BUN level of the omega-3 fish oil fat emulsion group was lower than that of the control group on the 1st day of treatment; the serum hsCRP, PCT, TC and TG levels were lower than the control group on the 5th day of treatment; the serum level of the 9th day of treatment The levels of WBC, PCT, AST, TC and TG were lower than those of the control group, which was meaningful ($P<0.05$). The oxygenation index, mechanical ventilation time, VAP incidence, and 28-day mortality rate in the omega-3 fish oil fat milk group were all lower than those in the control group, the offline success rate was higher than the control group, which was significant ($P<0.05$). The risk of death accumulation in patients in the omega-3 fish oil fat milk group gradually decreased, and the mortality rate gradually decreased. Patients in the omega-3 fish oil fat milk group did not show any obvious adverse reactions during the use of the drug. **Conclusion** Omega-3 fish oil fat emulsion can improve the prognosis of patients with sepsis. With the prolongation of ICU hospitalization, the cumulative risk of death of patients gradually decreases, the mortality rate gradually decreases, and there are no obvious adverse reactions, and the safety is better.

Keywords: Sepsis; Omega-3 Fish Oil Fat Emulsion; Immunosuppression; Fatality Rate; Laboratory Index

脓毒症是指宿主对感染的反应失调,导致的危及生命的器官功能障碍,部分患者会出现脓毒性休克,经过液体治疗后仍然无法逆转,对预后产生明显影响^[1]。既往研究中认为严重感染可能会引起免疫抑制,这种免疫抑制可能与免疫淋巴细胞凋亡存在一定的相关性^[2]。近年来临床中因难以控制的炎症反应及免疫抑制而导致的脓毒症患者死亡,仍然治疗中的难点,因此免疫营养也是脓毒症患者治疗中重要的手段^[3]。ω-3鱼油脂肪乳以精制鱼油为主要成分,含有ω-3多不饱和脂肪酸(ω-3PUFAs),可对巨噬细胞的吞噬功能有促进作用,也可减少细胞因子的产生及释放,临床中可用于免疫调节及抗炎治疗,是常用的免疫调理营养素^[4]。本研究回顾性分析了ω-3脂肪酸对脓毒症患者临床预后的影响,以期能够为后期临床治疗提供参考。现分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2016年12月至2019年6月期间我院收

治的1733例脓毒症患者的临床资料和随访资料。其中男性1013例,女性720例。年龄为41-87岁,平均(64.33±10.15)岁。

入选标准: 入院ICU时诊断或入ICU后新发符合Sepsis 3.0诊断标准的脓毒症患者;年龄≥18周岁者;存在胃肠道功能障碍需要肠外营养治疗者;临床资料和随访资料较为完整者。排除标准: APACHE-2评分≥20分者;严重创伤、严重凝血功能障碍(DIC)、严重肝功能障碍(血清ALT>120U/L,总胆红素>54μmol/L)者;对鱼油脂肪乳制剂过敏者。休克诊断标准^[1]: 伴有持续性低血压,在充分补充血容量的基础上,仍需要血管活性药物以维持平均动脉压≥65mmHg,且血清乳酸水平>2mmol/L。

1.2 方法 (1)脓毒症常规治疗方法: 包括常规抗感染、营养支持、抑酸、呼吸机治疗等对症治疗。机械通气标准^[5]: ①pH<7.20-7.25; ②PaCO₂进行性升高,绝对值>70-80mmHg; ③严重低氧血症,吸氧后PaCO₂<35-45mmHg; ④呼吸频率>30-40/min或出现呼吸抑制; ⑤严重的神志障碍。

【第一作者】 刘晓君,女,主治医师,主要研究方向:危重症患者救治、重症感染、重症肾脏病等。E-mail: lxjhappy320@163.com

【通讯作者】 陈怀生,男,博士,主要研究方向:脓毒症、脓毒症炎症反应及器官功能衰竭等重症。E-mail: sunshinic@hotmail.com

(2)使用方法： ω -3鱼油脂肪乳剂注射液为奥地利费森尤斯卡比公司生产，100mL/瓶，患者在常规抗感染、营养支持、抑酸、呼吸机治疗等对症治疗，患者循环稳定后，配合肠外营养给予 ω -3鱼油脂肪乳，静脉注射100mL/次 ω -3鱼油脂肪乳，1次/d，共治疗7d。对照组则不给予 ω -3鱼油脂肪乳或脂肪乳，仅给予常规治疗和肠外营养。(3)观察指标：回顾性分析患者的临床资料和随访资料；本研究采集指标分别为第1、5、9天实验室指标，包括白细胞(WBC)；超敏C反应蛋白(hsCRP)；降钙素原(PCT)；尿素氮(BUN)；肌酐(Cr)；谷草转氨酶(ALT)；谷丙转氨酶(AST)；总胆固醇(TC)；甘油三酯(TG)。预后情况包括氧合指数、机械通气时间、脱机成功率、呼吸机相关肺炎(VAP)发生率、多器官功能障碍综合征(MODS)发生率、ICU住院时间、28d病死率。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件包统计，计量资料和计数资料组间比较分别使用t检验和 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线情况比较 ω -3鱼油脂肪乳组与对照组的性别、年龄、

感染种类、感染灶、糖尿病、高血压及脑出血发生率、能量供给量、蛋白质、脂肪、肠外营养时间、肠外营养输注途径比较差异统计学无意义($P > 0.05$)。具有可比性。见表1。

2.2 常见实验室检查指标比较 ω -3鱼油脂肪乳组用药第1d时血清BUN水平均低于对照组；用药第5d时血清hsCRP、PCT、TC、TG水平均低于对照组；用药第9d时血清WBC、PCT、AST、TC、TG水平均低于对照组，有意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 预后情况比较 ω -3鱼油脂肪乳组的氧合指数(治疗第5天)、机械通气时间、VAP发生率(入住ICU期间)、28d病死率均低于对照组，脱机成功率高于对照组，有统计学意义($P < 0.05$)。在单因素分析中具有统计学差异的因素如腹腔感染、败血症(血培养阳性)，以及是否使用鱼油进行多因素分析，结果提示败血症可能是患者病死率增高的重要因素。随着ICU住院时间的延长 ω -3鱼油脂肪乳组患者的死亡累积风险逐渐降低，病死率逐渐降低。见表3、表4、图1~图2。

2.4 不良反应情况比较 ω -3鱼油脂肪乳组患者使用药物期间并未出现发热、恶心/呕吐、寒战、凝血功能障碍、血小板减少、肝肾功能损害、过敏反应等明显的不良反应。

表1 基线情况比较

基线治疗		例数(n)	ω -3鱼油脂肪乳组(n=303)	对照组(n=1430)	χ^2/t 值	P值
性别(女)	男性	983	173(57.10)	810(56.64)	2.014	0.251
	女性	750	130(42.90)	620(43.36)		
年龄		1733	63.21±9.43	61.18±10.05	17.029	0.055
感染种类	肺部感染	1098	192(63.37)	906(63.36)	0.0001	1.000
	腹腔感染	83	34(11.22)	49(3.43)	33.312	0.0001
	胆系感染	47	10(3.30)	37(2.59)	0.482	0.442
	泌尿系感染	8	1(0.33)	7(0.49)	0.138	1.000
	败血症(血培养阳性)	22070	(23.10)	150(10.49)	35.887	0.001
存在其他感染灶	是	765	135(44.55)	630(44.06)	0.025	0.899
	否	968	168(55.45)	800(55.94)		
糖尿病	是	666	124(40.92)	542(37.90)	7.055	0.061
	否	1067	179(59.08)	888(62.10)		
高血压	是	1458	278(91.75)	1190(83.22)	3.052	0.185
	否	275	25(8.25)	240(16.78)		
脑出血	是	295	46(15.18)	249(17.41)	4.934	0.131
	否	1438	257(84.82)	1181(82.59)		
能量供给量(kcal)		1733	1477.58±228.75	1468.92±236.98	1.657	0.096
蛋白质(g/d)		1733	63.56±11.28	62.87±9.85	1.928	0.062
脂肪(g/d)		1733	41.47±6.87	43.61±7.10	1.952	0.053
肠外营养时间(d)		1733	7.52±1.33	7.47±1.29	1.897	0.069
肠外营养输注途径	全营养混合液	1286	219(72.28)	1067(74.62)	1.712	0.079
	单瓶输注	447	84(27.72)	363(25.38)		

3 讨论

脓毒症患者因存在严重感染常释放大量炎性介质，会导致免疫功能紊乱及器官功能障碍，分析造成免疫功能紊乱的原因，以树突状细胞和淋巴细胞为主的大量免疫细胞凋亡是主要原因，因此改善机体免疫功能，减轻炎症反应也是提高脓毒症患者生存率的重要措施，临床中主要通过免疫增强营养治疗进行^[6]。

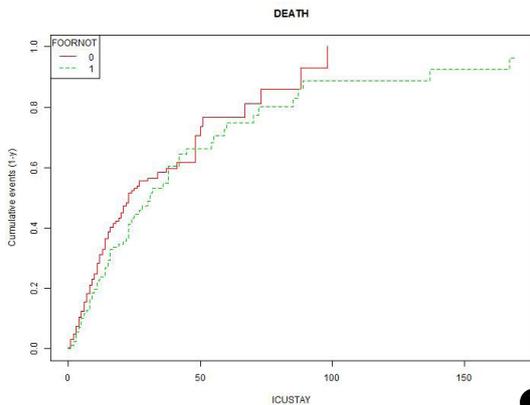
ω -3鱼油脂肪乳剂近年来在危重病领域逐渐推广，其内含有的 ω -3PUFAs作为人体必需脂肪酸，其可分解产生二十二碳六烯酸(DHA)和二十碳五烯酸(EPA)，进而竞争花生四烯酸代谢途径中的脂氧化酶和环氧化酶，产生3系列前列腺素、5系列白三烯

产物，进而降低白三烯B4和促炎因子PGE2的生成，对AA来源的二十烷类炎性介质进行抑制，促进吞噬细胞的吞噬功能，减少多种免疫细胞的分泌和释放，缓解了炎症反应，发挥了免疫调节作用^[7]。

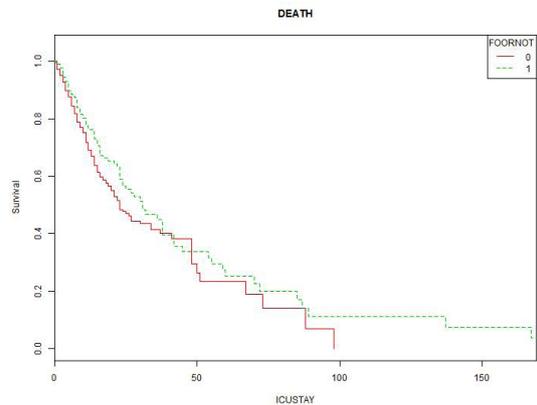
本研究中以用药第1d时的各实验室检查指标水平为基线标准，用药第3-9d内 ω -3鱼油脂肪乳组患者的血清BUN、hsCRP、PCT、ALT、AST、TC、TG水平较对照组均明显改善。hsCRP是临床常用的全身性炎症反应急性期的非特异性标志物。机体出现严重休克、MODS、全身性炎症反应综合征等时PCT水平会明显升高，其能够反应全身炎症反应的活跃程度^[8]。BUN临床中主要

表2 常见实验室检查指标比较

实验室指标	时间	ω-3鱼油脂肪乳组(n=303)	对照组(n=1430)	t值	P值
WBC(×109/L)	第1d	13.20±7.21	12.94±7.38	0.442	0.659
	第5d	11.38±6.38	12.00±6.54	-1.067	0.286
	第9d	11.62±6.64	12.98±5.59	-2.078	0.038
hsCRP(mg/L)	第1d	70.54±43.56	103.94±59.49	-1.582	0.117
	第5d	81.82±35.56	133.42±89.95	-3.624	0.000
	第9d	86.99±48.71	81.90±35.54	0.325	0.746
PCT(ng/ml)	第1d	11.51±8.93	14.71±10.04	-0.972	0.331
	第5d	5.99±3.12	12.70±9.75	-2.513	0.013
	第9d	1.84±0.89	14.62±8.93	-2.549	0.013
BUN(mmol/L)	第1d	8.87±5.41	11.96±8.19	-5.185	<0.001
	第5d	10.70±7.79	11.58±7.64	-1.180	0.239
	第9d	12.81±9.32	12.89±9.01	-0.067	0.947
Cr(μmol/L)	第1d	150.16±90.38	172.13±91.35	-1.620	0.106
	第5d	139.62±81.24	123.00±74.35	0.778	0.437
	第9d	135.19±73.46	133.26±93.41	0.123	0.902
ALT(U/L)	第1d	74.78±32.34	76.86±37.52	0.897	0.185
	第5d	65.22±31.68	62.13±26.56	1.584	0.113
	第9d	50.18±25.45	47.34±23.26	1.790	0.074
AST(U/L)	第1d	79.78±33.45	78.26±25.76	0.746	0.456
	第5d	61.76±39.27	62.52±29.53	0.318	0.750
	第9d	37.54±20.22	42.67±20.25	3.991	0.001
TC(mmol/L)	第1d	4.41±0.63	4.52±0.33	1.627	0.150
	第5d	3.79±0.56	4.09±0.41	1.983	0.048
	第9d	3.21±0.87	3.62±0.98	3.098	0.002
TG(mmol/L)	第1d	1.21±0.33	1.26±0.41	1.952	0.053
	第5d	1.10±0.41	1.20±0.55	2.801	0.007
	第9d	0.91±0.33	1.11±0.44	2.279	0.037
APACHE II	第1d	14.5±6.4	14.3±7.8	0.42	0.68
SOFA	第1d	2.1±1.4	2.0±1.1	1.37	0.17



1



2

图1 死亡累积风险与ICU天数。图2 生存率与ICU天数。图1中，红线0表示未使用ω-3鱼油脂肪乳组患者累及死亡风险事件，绿线1表示使用ω-3鱼油脂肪乳组患者的累计死亡风险事件；图2中，红线0表示未使用ω-3鱼油脂肪乳组患者生存率，绿线1表示使用ω-3鱼油脂肪乳组患者生存率。

表3 预后情况比较

预后	ω -3鱼油脂肪乳组(n=303)	对照组(n=1430)	χ^2/t 值	P值
氧合指数	238.71±10.82	161.66±10.83	2.573	0.011
机械通气时间(d)	7.18±3.12	9.71±2.45	2.186	0.039
脱机成功率(%)	248(81.85)	910(63.64)	5.237	0.038
VAP发生率(%)	27(8.91)	325(22.73)	7.276	0.018
MODS发生率(%)	69(22.77)	260(18.18)	1.697	0.086
ICU住院时间(d)	10.76±3.27	11.55±3.87	1.615	0.191
28d病死率(%)	41(13.53)	325(22.72)	4.476	0.045

表4 特殊指标影响的多因素比较

	B	S.E	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I.	
							下限	上限
腹腔感染	0.020	0.277	0.005	1	0.943	1.020	0.593	1.754
败血症	-1.337	0.151	78.800	1	0.000	0.263	0.195	0.353

注: B值是指回归系数和截距(常数项), 可以是负数(负相关时回归系数出现负值); OR是指定义比数比(odds ratio), 其取值范围是0至正无穷, 不可能是负数; Wald是一个卡方值, 等于B除以它的标准误(S.E.)的平方值。Wald用于对B值进行检验, 考察B值是否等于0。若B值等于0, 其对应的OR [Exp(B)] 为1, 表明两组没有显著差异。OR等于B值的反自然对数。Df: degree freedom自由度。

用于反应肾功能, 但其水平也会受到蛋白质分解因素—感染、肠道出血、甲亢等的影响, 因此脓毒症患者体内BUN降低^[9]。ALT、AST是临床常用的肝功能指标, TC、TG可反映机体血脂情况, FBS可反映患者的血糖情况。脓毒症患者体内存在严重的炎症反应, 在发病早期, 促炎机制占据优势, 患者表现出过度炎症反应, 但同时也会诱导机体启动抗炎机制, 此时促炎与抗炎处于交替制衡的过程中, 推动着脓毒症病情的进展, 对肾功能及凝血功能产生影响。

本研究中患者使用 ω -3鱼油脂肪乳治疗后, 上述各实验室指标较对照组出现了明显的变化, 而且我们对单因素分析中具有统计学差异的因素如腹腔感染、败血症(血培养阳性), 以及是否使用鱼油进行多因素分析, 结果提示败血症可能是患者病死率增高的因素; ω -3PUFAs具备调节免疫、抗血栓、调节基因表达、调节脂肪代谢等功能, 因此在脓毒症患者的免疫功能及炎症反应调节中也具有重要作用, 进而影响预后^[10-11]。同时 ω -3PUFA可对抗大量氧自由基的产生, 通过降低炎症反应来缓解氧化应激反应的进展, 改善机体的抗氧化防御系统, 预防氧化防御系统出现进一步损伤, 进而改善了患者的预后^[12]。进一步探究发现, ω -3鱼油脂肪乳组患者的预后优于对照组, 说明了早期静脉使用 ω -3鱼油脂肪乳剂辅助治疗能够获得较佳的疗效, 抑制二十烷花生酸样促炎因子的释放, 降低促炎因子的生成, 缓解炎症反应, 且患者并未出现明显的不良反应, 安全性较好。

本研究为回顾性分析, 回顾性研究中所获取的结论不存在时效性, 且本研究中的各实验室指标均为实测值, 因此部分指标并未表现出明显差异, 结果可能存在偏倚的风险, 对结论产生了一定的影响。

综上所述, ω -3鱼油脂肪乳组患者的死亡积累风险及病死率更低, ω -3鱼油脂肪乳可能改善脓毒症患者预后; 在使用过程中未发现明显不良反应, 安全性较好。但回顾性分析存在偏倚, 未进一步探讨混杂因素分析, 下一步可进行前瞻性对比研究。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801.
- [2] 吴健锋. 脓毒症免疫抑制的监测和治疗进展 [J]. 中山大学学报: 医学版, 2020, (1): 30-36.
- [3] Xu JQ, Li J, Kun X, et al. Dynamic changes in human HLA-DRA gene expression and Th cell subsets in sepsis: Indications of immunosuppression and associated outcomes [J]. Scand J Immunol, 2020, 91 (1): e12813.
- [4] 许春阳, 汪易岚, 郑峰. ω -3鱼油脂肪乳对SIRS患者的治疗效果及作用机制 [J]. 河北医药, 2019, (2): 251-253.
- [5] Kyeong T K, Sophie M, Sarah H, et al. Model-based PEEP titration versus standard practice in mechanical ventilation: a randomised controlled trial [J]. Trials, 2020, 21 (2): 130.
- [6] 许志恒, 李宏贵, 巢阳发. 通腑泄热方对脓毒症大鼠肺功能与外周血T淋巴细胞亚群的影响 [J]. 世界中医药, 2019, (5): 1177-1180.
- [7] 孙瑾, 田新华, 黄延林, 等. ω -3鱼油脂肪乳肠外营养治疗对老年重型颅脑损伤患者预后影响 [J]. 中国新药杂志, 2019, (4): 458-462.
- [8] 王军宇, 王宏伟, 刘温馨, 等. 降钙素原和血乳酸及病情严重程度评分对脓毒症患者预后的评估价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, (8): 938-941.
- [9] 黄辉权. PCT、SCr、BUN与脓毒症合并急性肾损伤患者的关系 [J]. 医学临床研究, 2020, 37 (1): 111-113.
- [10] Feng T, Liao X L, Yang X W, et al. A shift toward inhibitory receptors and impaired effector functions on NK cells contribute to immunosuppression during sepsis [J]. J Leukoc Biol, 2020, 107 (1): 57-67.
- [11] Magdalena L, Marianna S, Agnieszka S P, et al. Hawthorn (Crataegus monogyna) phenolic extract modulates lymphocyte subsets and humoral immune response in mice [J]. Planta Med, 2020, 86 (2): 160-168.
- [12] 单廷, 陈义钢, 洪波, 等. ω -3鱼油脂肪乳在胃癌根治术后肠外营养支持治疗中的应用价值 [J]. 中华消化外科杂志, 2019, (10): 960-965.

(收稿日期: 2022-06-25)
(校对编辑: 姚丽娜)