

· 临床研究 ·

ω-3 鱼油脂肪乳对老年卒中相关性肺炎患者血清 MCP-1 及细胞免疫的影响

陆邦超*, 王 春, 丁从珠, 胡月红

(南京市鼓楼医院老年科, 南京 210008)

【摘要】 目的 探讨 ω-3 鱼油脂肪乳对老年卒中相关性肺炎 (SAP) 患者血清单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 及细胞免疫的影响。方法 60 例老年 SAP 患者随机分为常规治疗组和鱼油治疗组。常规治疗组给予常规治疗; 鱼油治疗组在常规治疗的基础上加用 ω-3 鱼油脂肪乳静脉滴注。同时选取 30 例同期体检健康的老年人作为对照组。分别于治疗前及治疗后第 8d 抽取患者肘静脉血, 检测血清 MCP-1 和 T 细胞亚群水平的变化。结果 鱼油治疗组总有效率高于常规治疗组 ($P < 0.05$)。老年 SAP 患者血清 MCP-1 水平较正常对照组明显升高 ($P < 0.01$), 治疗后 MCP-1 水平下降 ($P < 0.01$)。与常规治疗组相比, 治疗后第 8d 鱼油治疗组 MCP-1 水平下降更明显 ($P < 0.01$); 较正常对照组, 老年 SAP 患者血清 $CD4^+/CD8^+$ 淋巴细胞比率明显降低 ($P < 0.01$), 治疗后升高。治疗后第 8d 鱼油治疗组较常规治疗组 $CD4^+/CD8^+$ 淋巴细胞比率显著升高 ($P < 0.01$)。结论 ω-3 鱼油脂肪乳能够显著增强老年 SAP 患者细胞免疫功能, 抑制血清 MCP-1 水平, 提高临床疗效。

【关键词】 ω-3 鱼油脂肪乳; 卒中相关性肺炎; 单核细胞趋化蛋白 1; 细胞免疫

【中图分类号】 R743.3; R563.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00178

Effect of ω-3 fish oil fat emulsion on serum MCP-1 and cellular immunity in elderly patients with stroke-associated pneumonia

LU Bangchao*, WANG Chun, DING Congzhu, HU Yuehong

(Department of Geriatrics, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of ω-3 fish oil fat emulsion on monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) and cellular immunity in elderly patients with stroke associated pneumonia(SAP). **Methods** Totally 60 elderly patients with SAP were randomly divided into routine treatment group and fish-oil group receiving ω-3 fish oil fat emulsion plus routine treatment. Meanwhile, 30 healthy elderly was selected as normal control. The levels of serum MCP-1 and T-cell subset were assessed before and 8 day after administration. **Results** The clinical effective rate of fish-oil group was higher than traditional treatment group ($P < 0.05$). The level of serum MCP-1 in elderly patients with SAP was increased greatly compared with normal control elderly ($P < 0.01$), while it was reduced after treatment ($P < 0.01$). The change of serum MCP-1 in fish-oil group was greater than that in routine treatment group ($P < 0.01$). Compared with the normal control elderly, the ratio of $CD4^+/CD8^+$ cells was significantly lower in elderly patients with SAP and was increased after treatment. The ratio of $CD4^+/CD8^+$ cells was increased significantly in fish-oil group than that in routine treatment group ($P < 0.01$). **Conclusion** ω-3 fish oil fat emulsion may play a protective role on senile patients with SAP by improving function of cellular immunity and reducing the level of serum MCP-1.

【Key words】 ω-3 fish oil fat emulsion; stroke-associated pneumonia; monocyte chemoattractant protein-1; cellular immunity

卒中相关性肺炎 (stroke associated pneumonia, SAP) 是急性脑卒中的常见合并症, 能显著增加卒中患者的病死率, 延长病程并增加患者经济负担。研究发现, 卒中诱导免疫抑制是 SAP 的发病的重要危险因素^[1]。

ω-3 鱼油脂肪乳是一种有效的药理营养素, 其在炎症反应中的益处已得到大量临床和基础实验证实^[2]。本实验将 ω-3 鱼油脂肪乳应用于老年 SAP 患

者, 观察 ω-3 鱼油脂肪乳对老年 SAP 患者的治疗效果及外周血单核细胞趋化蛋白 1 和细胞免疫功能的影响。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2010 年 1 月至 2011 年 4 月南京市鼓楼医

院老年科收治的初次发病、年龄 > 60 岁的脑卒中患者 60 例, 所有病例均符合 1995 年第四届全国脑血管病会议制定的脑卒中诊断标准, 并经头颅 CT 或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 证实, 且排除短暂性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血、入院前有肺部感染、发病 72 h 内出院、病程中使用免疫调节剂或本身患有免疫系统疾病的病例。SAP 诊断标准^[3]为卒中发生后胸部影像学检测发现新出现或进展性肺部浸润性病变, 同时合并 2 个以上临床症状: (1) 发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$; (2) 新出现的咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重, 伴或不伴胸痛; (3) 肺实变体征, 和 (或) 湿啰音; (4) 外周血白细胞 $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ 或 $\leq 4 \times 10^9/\text{L}$, 伴或不伴核左移。同时排除某些与肺炎临床表现相近的疾病如肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质病、肺水肿、肺不张、肺栓塞等。按随机原则将 60 例老年卒中相关性肺炎患者分为常规治疗组和鱼油治疗组。常规治疗组 30 例, 其中男 18 例, 女 12 例, 平均年龄 (70.5 ± 8.5) 岁。鱼油治疗组 30 例, 其中男 17 例, 女 13 例, 平均年龄 (71.0 ± 7.7) 岁。两组性别、年龄、病情轻重程度等方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。研究设正常对照组 30 例, 均为我院同期体检健康老年人, 男性 16 例, 女性 14 例; 平均年龄 (70.7 ± 7.6) 岁。

1.2 治疗方法

常规治疗组采用常规治疗, 即根据痰培养结果应用敏感抗生素、吸痰、抑酸、维持水电解质和酸碱平衡、营养对症支持治疗等。鱼油治疗组在常规治疗的基础上加用 ω -3 鱼油脂肪乳 (商品名: 尤文) 100ml 静脉滴注, 每日 1 次, 疗程 7d。

1.3 观察指标

两组患者于治疗前和治疗后第 8d 清晨严格遵守无菌操作原则采肘静脉血 5ml, 分离血清后 -80°C 保存, 成批检测。采用酶联免疫吸附测定法测定单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 水平, 试剂盒由深圳晶美股份有限公司提供。采用流式细胞仪 (Becton Dickinson 公司) 检测 T 细胞亚群分类 ($\text{CD}3^{+}$ 、 $\text{CD}4^{+}$ 、 $\text{CD}4^{+}/\text{CD}8^{+}$)。

1.4 疗效评判标准

(1) 显效: 体温恢复正常, 呼吸道症状显著改善, 氧合指数正常, 白细胞总数或中性粒细胞计数接近正常, X 线胸片阴影无扩大或有所吸收。(2) 有效: 体温接近正常, 呼吸道症状有改善, 氧合指数明显提高, 白细胞总数或中性粒细胞计数无进一步

升高或低于正常, X 线胸片阴影无扩大。(3) 无效: 仍继续发热, 或呼吸道症状加重, 或出现其他合并症, 白细胞计数继续升高或持续低于正常, 氧合指数无改善, X 线胸片阴影扩大或出现新的病灶。

1.5 统计学处理

采用 SPSS12.0 统计学软件处理数据。计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。计量资料均采用均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用单因素方差分析, 治疗前后比较采用自身配对 t 检验, 差值用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较

鱼油治疗组总有效率为 87.0% 高于常规治疗组的 63.3%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1)。

表 1 两组临床疗效情况比较
Table 1 Efficacy of different therapy groups

	<i>n</i>	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效率(%)
常规治疗组	30	10	9	11	63.3
鱼油治疗组	30	18	8	4	87.0*

注: 与常规治疗组比较, * $P < 0.05$

2.2 MCP-1 水平变化

老年 SAP 患者血清 MCP-1 水平较正常对照组明显升高 ($P < 0.01$), 治疗后 MCP-1 水平下降 ($P < 0.01$)。与常规治疗组相比, 治疗后第 8d 鱼油治疗组 MCP-1 水平下降更明显, ($P < 0.01$; 表 2)。

2.3 两组 T 细胞亚群水平变化

较正常对照组, 老年 SAP 患者血清 $\text{CD}3^{+}$ 细胞占淋巴细胞比率、 $\text{CD}4^{+}/\text{CD}8^{+}$ 淋巴细胞比率明显降低 ($P < 0.01$), $\text{CD}8^{+}$ 细胞占淋巴细胞比率增高 ($P < 0.01$), 治疗后有所改善。治疗后第 8d 鱼油治疗组较常规治疗组 $\text{CD}4^{+}/\text{CD}8^{+}$ 淋巴细胞比率显著升高 ($P < 0.01$; 表 2)。

3 讨 论

SAP 是指原无肺部感染的卒中患者罹患感染性肺实质 (含肺泡壁即广义上的肺间质) 炎症。有关报道指出 SAP 的发生率约为 7%~22%, 占住院的老年肺炎患者的 15%~23%, 其病死率可达所有因老年肺炎而造成死亡病例的近 1/3 左右^[3,4]。老年脑卒中患者有不同程度意识障碍、咽反射降低及吞咽功能失常易导致吸入性肺炎; 持续仰卧位更增加了胃食管反流和误吸的风险。老年卒中相关性肺炎属于院内感染的范畴, 其病原菌主要为革兰阴性杆菌,

表 2 各组各时间点 MCP-1 与 T 细胞亚群的变化
Table 2 MCP-1 and subsets of T cells in different groups at indicated time point ($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照组	常规治疗组		鱼油治疗组	
		治疗前	治疗后第 8d	治疗前	治疗后第 8d
MCP-1(ng/L)	61.88 ± 13.81	167.47 ± 46.70**	112.79 ± 27.72 ^{##}	163.29 ± 44.16**	85.36 ± 23.13 ^{##△△}
CD3 ⁺ (%)	73.19 ± 10.64	63.53 ± 7.29**	65.53 ± 8.49	62.87 ± 8.06**	65.64 ± 7.86**
CD4 ⁺ (%)	39.77 ± 8.51	34.94 ± 10.67	37.57 ± 12.26	33.45 ± 11.01	37.97 ± 8.89
CD8 ⁺ (%)	23.15 ± 3.42	28.74 ± 5.70**	26.55 ± 4.73	27.91 ± 4.40**	24.52 ± 3.73 [#]
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.81 ± 0.39	1.02 ± 0.32**	1.27 ± 0.34	0.94 ± 0.18**	1.77 ± 0.29 ^{##△△}

注: 与正常对照组比较, ** $P < 0.01$; 与同组治疗前比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与常规治疗组治疗后第 8d 比较, ^{△△} $P < 0.01$

以铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌属多见, 且耐药率较高^[4]。老年脑卒中患者常合并糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病、肿瘤等基础疾病, 普遍存在营养不良及免疫功能低下, 机体的炎症反应容易失控, 从而形成全身炎症反应综合征, 最终可发展为低血压或多器官功能不全, 后者是导致死亡的主要原因。

MCP-1 属于趋化因子家族。无论是革兰阴性菌肺炎, 还是革兰阳性菌肺炎中^[5], MCP-1 均为一个重要的前炎症因子, 可以趋化单核巨噬细胞、T 淋巴细胞及中性粒细胞进入气道、肺泡间隔和肺泡腔内, 并激活这些聚集的炎性细胞不断地分泌各种细胞因子(肿瘤坏死因子 α 、白介素 6 等), 促进炎症和免疫反应, 这与患者的预后密切相关。目前已知有多种细胞, 如支气管上皮细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞和单核巨噬细胞等都能够表达并分泌 MCP-1。Balamayooran 等^[6]发现, 大肠埃希菌肺炎中 MCP-1 可以通过直接趋化作用促进白细胞募集到炎症部位, 也可以通过角化细胞源性趋化因子、巨噬细胞炎症蛋白 2 或白三烯 B₄ 间接作用募集白细胞。本研究中发现, 老年卒中相关性肺炎患者中 MCP-1 的水平明显增高, 说明 MCP-1 可能参与了卒中相关性肺炎的发病过程。

在白细胞中, 淋巴细胞是非常重要的一类。它分为主要参与细胞免疫的 T 淋巴细胞(CD3⁺)和主要参与体液免疫的 B 淋巴细胞(CD19⁺)。而 T 淋巴细胞又分为辅助性 T 淋巴细胞(CD3⁺CD4⁺)和抑制性/细胞毒性 T 淋巴细胞(CD3⁺CD8⁺)。在正常情况下, 各群淋巴细胞的数目和相对比例都在一定的范围内。CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺比值下降, 表明机体处于免疫抑制状态, 上调此比值可增强细胞免疫, 同时促进 B 细胞活化和分化, 增强体液免疫。研究发现^[1,7], 卒中诱导的免疫抑制可以在脑卒中后几小时后即出现, 一直持续数周。主要由于神经应激通路被激活, 包括交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴。局灶性脑缺血可以促使淋巴细胞凋亡增

加、T 辅助细胞 Th1 向 Th2 转化的细胞因子生成、次级淋巴器官如脾脏和胸腺萎缩, 伴随着单核细胞数量和功能的改变。本研究也显示相同结果: 老年 SAP 患者外周血中 CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺显著下降, 说明患者免疫功能受到明显抑制。

ω -3 鱼油脂肪乳主要包括 α -亚麻酸、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)。 ω -3 鱼油脂肪乳是一个潜在的强大的抗炎治疗候选因子^[8]。Tiesset 等^[9]发现在铜绿葡萄球菌肺炎大鼠中, EPA 和 DHA 可以调节促炎和抗炎细胞因子的平衡, 改变宿主对铜绿葡萄球菌感染的反应, 影响预后。本研究发现, ω -3 鱼油脂肪乳可以改善患者机体免疫功能, 降低 MCP-1 水平。其机制可能为: (1) 外源性补充 ω -3 鱼油脂肪乳, 可以减少人体免疫细胞膜磷脂花生四烯酸的比例, 而增加 ω -3 多不饱和脂肪酸的比例。 ω -3 多不饱和脂肪酸(EPA, DHA)能置换人体免疫细胞膜磷脂中的花生四烯酸, 竞争抑制环氧合酶和脂氧合酶对花生四烯酸的氧化作用^[10], 从而减少来源于花生四烯酸的炎性介质, 减轻炎症反应。EPA, DHA 还能显著抑制磷脂酶 PLA2 的活性, 从而减少膜磷脂花生四烯酸的释放。(2) 细胞膜由脂质双分子层构成, 具有流动性。 ω -3 多不饱和脂肪酸培养淋巴细胞能显著改变膜磷脂组成, 增加膜流动性, 改变膜连接酶、受体、离子通道功能(如 Na, K-ATP 酶、细胞膜闭合蛋白等), 从而抑制细胞的炎症反应。(3) ω -3 多不饱和脂肪酸能抑制体外钙调蛋白依赖的蛋白激酶、cAMP 依赖的蛋白激酶 PKA, PKC 的活性。EPA, DHA 能显著减少促有丝分裂原诱导的 T 淋巴细胞甘油二酯及神经酰胺的产生, 而饱和脂肪酸和花生四烯酸则没有这种作用。(4) ω -3 多不饱和脂肪酸可以直接抑制丝裂原活化蛋白激酶的活性, 还能抑制 I κ B 的磷酸化及降低 NF κ B 的活性, 从而影响了 MCP-1、生长因子、黏附分子以及急性期反应蛋白的基因表达^[11]。

综上所述, 在老年卒中相关性肺炎的治疗中,

加用 ω -3 鱼油脂肪乳早期营养支持治疗, 可以增强患者机体免疫功能, 抑制血清前炎症因子 MCP-1 水平, 从而抑制过度炎症反应的发生和发展, 提高临床疗效, 值得推广应用。

【参考文献】

- [1] Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, *et al.* Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance[J]. *Stroke*, 2007, 38(2 Suppl): 770-773.
- [2] Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic[J]. *Lipids*, 2003, 38(4): 343-352.
- [3] 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识组. 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(12): 1075-1078.
- [4] 戴莉莉, 张 翀, 金 烨, 等. 老年卒中相关性肺炎患者病原学分析[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(7): 1040-1042.
- [5] van Zoelen MA, Verstege MI, Draing C, *et al.* Endogenous MCP-1 promotes lung inflammation induced by LPS and LTA[J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(12-13): 1468-1476.
- [6] Balamayooran G, Batra S, Balamayooran T, *et al.* Monocyte chemoattractant protein 1 regulates pulmonary host defense via neutrophil recruitment during *Escherichia coli* infection[J]. *Infect Immun*, 2011, 79(7): 2567-2577.
- [7] Sarrafzadeh A, Schlenk F, Meisel A, *et al.* Immuno-depression after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2011, 42(1): 53-58.
- [8] Uddin M, Levy BD. Resolvins: natural agonists for resolution of pulmonary inflammation[J]. *Prog Lipid Res*, 2011, 50(1): 75-88.
- [9] Tieset H, Pierre M, Desseyn JL, *et al.* Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the kinetics of pro- and antiinflammatory responses in mice with *Pseudomonas aeruginosa* lung infection[J]. *J Nutr*, 2009, 139(1): 82-89.
- [10] Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2007, 77(5-6): 327-335.
- [11] 夏延平, 苏宜香. ω -3 多不饱和脂肪酸影响炎症及免疫分子机制研究进展[J]. *现代免疫学*, 2004, 24(6): 517-519 .

(编辑: 任开环)