

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.12.24  
文章编号: 1005-8982(2017)12-0116-05

## ω-3 多不饱和脂肪酸对腹腔镜结直肠癌术后的影响\*

孙光<sup>1</sup>, 徐超<sup>2</sup>, 谢权<sup>1</sup>, 彭勃<sup>1</sup>

[海南省海口市人民医院(中南大学湘雅医学院附属海口医院) 1. 胃肠外科, 2. 营养科, 海南 海口 570208]

**摘要:目的** 探讨围手术期序贯应用 ω-3 多不饱和脂肪酸(ω-3PUFA)对腹腔镜结、直肠癌患者术后炎症反应及临床疗效的影响。**方法** 选取 2014 年 2 月-2015 年 5 月于海南省海口市人民医院胃肠外科确诊并行腹腔镜结、直肠癌根治术的患者。将符合标准的患者随机分至实验组(静脉营养制剂中加入 ω-3PUFA)和对照组(静脉营养制剂中不添加 ω-3PUFA)。比较两组患者入院时及术后第 1 和 6 天血清炎症反应因子(C 反应蛋白、降钙素原、白介素 6)和营养学相关指标(白蛋白、前白蛋白、视黄醇结合蛋白和转铁蛋白)水平,及其他临床相关指标。**结果** 不同时间的 C 反应蛋白、降钙素原、白介素 6 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组 C 反应蛋白、降钙素原、白介素 6 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),实验组与对照组比较,在术后第 6 天炎症因子水平较低,相对控制炎症效果较好;两组炎症因子变化趋势比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 围手术期序贯应用 ω-3PUFA 可以抑制结、直肠癌术后炎症因子的释放,降低术后并发症发生率及级别,促进术后恢复。

**关键词:** 结直肠肿瘤; ω-3 多不饱和脂肪酸; 炎症因子

**中图分类号:** R735.37

**文献标识码:** A

## Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory reaction after laparoscopic surgery for colorectal cancer\*

Guang Sun<sup>1</sup>, Chao Xu<sup>2</sup>, Quan Xie<sup>1</sup>, Bo Peng<sup>1</sup>

[1. Department of Gastrointestinal Surgery; 2. Department of Clinical Nutrition, Haikou People's Hospital (Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical School, Central South University, Haikou, Hainan 570208, China)]

**Abstract: Objective** To investigate the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on postoperative inflammatory response and clinical efficacy in colorectal cancer patients with laparoscopic surgery. **Methods** All the patients with colorectal cancer undergoing laparoscopic surgery in our department from February 2014 to May 2015 were prospectively enrolled in the study. The patients who matched the selection criteria were randomly divided into two groups: trial group (with omega-3 PUFA in parenteral nutrition preparations) and control group (without omega-3 PUFA in parenteral nutrition preparations). Levels of inflammatory factors (serum CRP, procalcitonin and IL-6) and nutrition-related proteins (albumin, prealbumin, retinol conjugated protein and transferrin) were compared between the two groups before operation and on the 1st and 6th day after operation. Other clinically relevant indicators were compared between the two groups as well. **Results** There were no significant differences in inflammatory factors or nutrition related proteins between the two groups before operation ( $P > 0.05$ ). The levels of C reactive protein, procalcitonin and IL-6 were significantly different at different time points ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in the levels of C reactive protein, procalcitonin and IL-6 between the two groups ( $P < 0.05$ ). On the 6th day after operation, the levels of inflammatory cytokines, including CRP, procalcitonin and IL-6 in the trial group were significantly lower than those of the control

收稿日期: 2016-08-31

\* 基金项目: 海南省自然科学基金(No: 2014-814374)

[通信作者] 谢权, Tel: 13098928290

group ( $P < 0.05$ ). The variation trends of inflammatory factors were significantly different between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Omega-3 PUFA can reduce the release of inflammatory factors, lower the incidences of postoperative complications, and expedite postoperative recovery.

**Keywords:** colorectal cancer; omega-3 polyunsaturated fatty acid; inflammatory factor

有研究表明,许多肿瘤微环境中炎症介质的蓄积具有促进恶性肿瘤细胞增殖和转移<sup>[1]</sup>。所以,如何在结直肠癌术后有效的缓解手术创伤诱发的炎症反应,是研究的热点。郑伟等<sup>[2]</sup>研究发现,结直肠癌病人术后应用  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳有利于减低炎症反应,是否可以术前添加特殊脂肪乳制剂来减低炎症反应,成为关注的焦点。本研究旨在通过前瞻性随机对照研究,探讨  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸对腹腔镜结、直肠癌患者围术期炎症反应的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究资料

选取 2014 年 2 月 -2015 年 5 月于海南省海口市人民医院胃肠外科确诊并行腹腔镜根治术的结、直肠癌患者。纳入标准:①本院或同级别及以上医院经内镜及病理确诊为结、直肠癌;②术前未行新辅助治疗;③初次行结、直肠癌根治术;④术前 2 周内均未使用白蛋白和免疫增强剂。排除标准:①合并糖尿病或甲状腺功能亢进症等代谢系统疾病、血液系统疾病及免疫系统疾病或服用免疫抑制剂者;②合并肝、肾功能不全;③合并严重心、肺疾病;④术前为炎症急性期或急诊手术患者。本研究经本院伦理委员会批准,所有参加患者都已签署知情同意书。

### 1.2 围手术期处理及分组

将符合纳入标准的患者按随机数表法分为实验组和对照组,两组患者从术前 2 d 开始接受肠内营养进行肠道准备,采用肠内营养乳剂瑞素(江苏省无锡市华瑞制药有限公司),按照 25 ~ 30 kcal/(kg·d) 供给能量。术后第 1 天开始全静脉营养治疗,静脉营养方案:氨基酸供给 1 g/kg,非蛋白供能由葡萄糖和脂肪乳供应,两者供能比约为 1 : 1,热氮比为 100 ~ 200 : 1,常规加入水溶性维生素、脂溶性维生素、矿物质和胰岛素等制剂、能量,第 3 天开始静脉营养联合肠内营养治疗,第 7 天基本过度为全肠内营养治疗(管饲或经口)。肠内营养治疗启动早期,易稀释、加温后缓慢经鼻胃管泵入(20 ml/h 起)。实验组静脉营养方案中依据患者体重加入尤文( $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液)(江苏省无锡市华瑞制药有限公司)2 ml/(kg·d),能量 2.24 kcal/(kg·d),鱼油 0.2g/(kg·d),其余脂肪

乳所提供的能量由不含  $\omega$ -3PUFA 的 20% 中长链脂肪乳注射液提供;而对照组静脉营养方案中脂肪乳供能,全部由不含  $\omega$ -3PUFA 的 20% 中长链脂肪乳注射液提供,余方案同试验组。

### 1.3 观察指标

分别于术前及术后第 1 和 6 天抽取两组患者的外周静脉血,检测血清中指标水平如下,①炎症反应因子:C 反应蛋白、降钙素原、白介素 -6 水平;②营养学指标:白蛋白、前白蛋白、视黄醇结合蛋白和转铁蛋白;③临床疗效指标:肛门排气时间、下床时间、术后并发症及住院天数。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用重复测量设计的方差分析,计数资料以率表示,用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

研究最终共纳入患者 96 例。其中,实验组 48 例,对照组 48 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 炎症因子水平变化

两组患者术前和术后第 1 和 6 天炎症因子(C 反应蛋白、降钙素原、白介素 6)水平比较,采用重复测量数据的方差分析,结果如下:①不同时间的 C 反应蛋白水平比较,差异有统计学意义( $F = 322.184, P = 0.000$ ),不同时间的降钙素原水平比较,差异有统计学意义( $F = 221.705, P = 0.000$ ),不同时间的白介素 6 水平比较,差异有统计学意义( $F = 122.307.622, P = 0.000$ );②实验组与对照组 C 反应蛋白水平比较,差异有统计学意义( $F = 5.969, P = 0.000$ ),实验组与对照组降钙素原水平比较,差异有统计学意义( $F = 278.889, P = 0.000$ ),实验组与对照组白介素 6 水平比较,差异有统计学意义( $F = 1974.228, P = 0.000$ ),实验组与对照组相比在术后第 6 天炎症因子水平较低,相对控制炎症效果较好;③实验组与对照组的炎症因子变化趋势比较,差异有统计学意义(C 反应蛋白: $F = 3.197, P = 0.077$ ;降钙素原: $F = 0.777, P = 0.380$ ;

表 1 两组患者一般资料比较 (n=48)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	肿瘤分化程度 例(%)			肿瘤 TNM 分期 例(%)	
			中	中 - 低	低	I	II
实验组	60.1 ± 5.7	30/18	12(25.0)	12(25.0)	24(50.0)	18(37.5)	10(20.8)
对照组	61.7 ± 6.5	35/13	10(20.8)	14(29.2)	24(50.0)	14(29.2)	14(29.2)

  

组别	肿瘤 TNM 分期 例(%)	手术时间 / (min, $\bar{x} \pm s$ )	手术方式 例(%)		
			腹腔镜辅助 直肠癌根治术	腹腔镜下左半 结肠癌根治术	腹腔镜下右半 结肠癌根治术
实验组	20(41.7)	215.5 ± 64.9	28(58.3)	12(25.0)	8(16.7)
对照组	20(41.7)	238.6 ± 67.8	28(58.3)	10(20.8)	10(20.8)

白介素 6:  $F=64.192, P=0.000$ )。见表 2。

### 2.3 营养指标比较

两组患者术前、术后第 1 和 6 天营养指标(前白蛋白、白蛋白、视黄醇结合蛋白及转铁蛋白)水平的比较,采用重复测量数据的方差分析,结果如下:

- ①不同时间的前白蛋白、白蛋白、视黄醇结合蛋白及转铁蛋白水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );
- ②实验组与对照组前白蛋白、白蛋白、视黄醇结合蛋白及转铁蛋白水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );
- ③实验组与对照组的前白蛋白、白蛋白、视黄醇结

合蛋白及转铁蛋白水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

### 2.4 临床疗效的比较

两组患者术后排气时间、开始下床活动时间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。根据 Clavien-Dindo Classification 分级标准,对术后并发症进行分级后,试验组患者并发症发生率及级别与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),实验组患者并发症发生率及级别较对照低。见表 4。

表 2 术后两组患者炎症反应因子比较 (n=48,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	C 反应蛋白 I/(mg/L)			降钙素原 I/(mg/ml)			白介素 6/(ng/L)		
	入院当天	术后第 1 天	术后第 6 天	入院当天	术后第 1 天	术后第 6 天	入院当天	术后第 1 天	术后第 6 天
实验组	5.62 ± 1.44	109.86 ± 9.03	30.45 ± 3.59	0.25 ± 0.04	9.19 ± 5.01	6.15 ± 3.39	9.31 ± 2.52	90.75 ± 25.78	26.57 ± 6.54
对照组	6.05 ± 1.98	98.87 ± 10.51	72.54 ± 6.65	0.23 ± 0.11	8.81 ± 5.59	8.11 ± 4.63	10.36 ± 2.80	88.66 ± 24.50	43.20 ± 15.09

表 3 两组患者营养学指标比较 (n=48,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	前白蛋白 I/(mg/L)			白蛋白 I/(g/L)		
	入院当天	术后第 1 天	术后第 6 天	入院当天	术后第 1 天	术后第 6 天
实验组	345.82 ± 110.13	221.54 ± 84.26	326.64 ± 112.6	43.75 ± 7.62	41.25 ± 4.20	40.4 ± 5.65
对照组	325.63 ± 121.22	243.52 ± 98.43	345.84 ± 140.57	41.75 ± 6.50	40.06 ± 0.84	38.75 ± 4.30

  

组别	视黄醇结合蛋白 I/(mg/L)			转铁蛋白 I/(g/L)		
	入院当天	术后第 1 天	术后第 6 天	入院当天	术后第 2 天	术后第 6 天
实验组	2.66 ± 0.44	1.69 ± 0.28	2.37 ± 0.14	36.81 ± 1.82	19.91 ± 2.06	34.07 ± 10.92
对照组	2.49 ± 0.42	1.84 ± 0.56	2.41 ± 0.21	36.35 ± 2.1	20.32 ± 1.86	30.16 ± 11.20

表 4 两组患者临床疗效比较 (n=48)

组别	并发症分级 例(%)			排气时间 / (d, $\bar{x} \pm s$ )	下床时间 / (d, $\bar{x} \pm s$ )
	无	1 级	2 级		
实验组	42(87.5)	4(8.3)	2(4.2)	2.96 ± 0.79	2.87 ± 0.78
对照组	32(66.7)	14(29.2)	2(4.2)	3.00 ± 0.77	3.03 ± 0.65
t/χ <sup>2</sup> 值	6.907			0.260	0.846
P 值	0.032			0.795	0.400

## 3 讨论

添加 ω-3PUFA 的肠外营养液可促进免疫功能恢复,减轻炎症反应和降低胃癌患者术后的并发症<sup>[9]</sup>。可能在结直肠癌围术期内也可以减轻炎症反应和降低结直肠癌患者术后的并发症。方玉等<sup>[10]</sup>研究发现,入院时存在营养风险的患者占 43.65%,有营养风险

的患者术前营养支持率为 11.7%, 术后营养支持率为 100%, NRS-2002 风险筛查  $\geq 3$  分的患者术后并发症发生率为 9.1%, NRS-2002 风险筛查  $< 3$  分患者术后并发症发生率为 7.1%。欧洲肠外肠内营养学会建议, 营养支持应贯穿于整个治疗过程中, 并且对存在营养风险的患者应进行预防性营养支持, 特别是对于围手术期患者, 从术前开始营养风险筛查, 并进行干预, 可以最大限度地改善营养状态及免疫功能, 提高患者的临床疗效<sup>[5]</sup>。

肿瘤微环境在肿瘤发生和发展过程中发挥着关键作用<sup>[6]</sup>。炎症的调节剂和细胞效应剂是肿瘤局部微环境的重要组成要素。 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸能降低脓毒症患者白介素 6 等的水平, 提高机体免疫力, 从而改善患者预后<sup>[7]</sup>。无论炎症如何起源, 肿瘤微环境中炎症的存在对肿瘤的发生都有促进作用<sup>[8]</sup>。 $\omega$ -3 脂肪酸的补充促进的癌症细胞的凋亡。FUKUI 等<sup>[9]</sup>研究表明, 给予动物富含高水平二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的膳食, 通过诱导氧化应激好细胞死亡, 抑制无胸腺裸鼠体内异种移植的人类胰腺癌的生长。然而, 二十碳五烯酸能同时诱导癌症细胞的自噬, 自噬的诱导降低其诱导细胞凋亡的能力。

肿瘤的炎症微环境对于肿瘤的生长、侵袭及抵抗治疗发挥重要作用<sup>[10]</sup>。必需脂肪酸的摄入, 通过使肿瘤细胞对化疗的敏感性增加及增加正常细胞对毒性效应的抵抗力。在动物模型中, 这一假设已经得到印证。LEE 等<sup>[11]</sup>研究, 短期空腹对培养的肿瘤细胞及动物模型的效应, 结果显示, 反复空腹可促进大范围肿瘤的分化应激敏感性, 并可能取代或增强潜在的各类癌治疗中化疗药物的效能。然而, 该方法(空腹或禁食)在临床实践中难以实行, 因为癌症患者本身就易于发展为营养不良, 且禁食可能加速恶液质的出现。因肿瘤生长与葡萄糖和胰岛素样生长因子 I 的循环水平相关, 任何抑制胰岛素样生长因子 I 的营养干预也可能导致肿瘤细胞对化疗的敏感性增加, 且能增加正常细胞对癌症治疗毒性的抵抗力。更有趣的是, 实验证据显示, 血浆胰岛素样生长因子 I 水平随着膳食中  $\omega$ -3 脂肪酸与  $\omega$ -6 脂肪酸的比率增加而降低。

炎症反应是在人体受到伤害时的正常反应, 是先天免疫很重要的一部分, 慢性炎症可能和癌症发展有密切的关系。有学者发现, 行肠内营养支持在后期能有效的提高机体血清白蛋白水平, 减少相关性感染的发生<sup>[12]</sup>。本研究结果表明, 围手术期给予  $\omega$ -3

PUFA 可以减低结直肠癌患者术后的炎症反应,  $\omega$ -3PUFA 的补充可能代表癌症患者一种临床相关的佐剂治疗。

本研究结果表明, 添加  $\omega$ -3PUFA 完全可以实现患者术后营养指标的恢复。除其在提供能量的基础功能外, 考虑还与其能够降低炎症反应有关。 $\omega$ -3PUFA 通过调节炎症反应因子的释放, 使患者经历较短的高分解代谢期, 蛋白质及能量消耗减少, 得以储备。另外, 快速康复外科的理念要求, 应尽早启动肠内营养治疗, 以刺激肠道蠕动, 调动患者免疫功能, 本研究从术后第 3 天开始逐步序贯启动肠内营养, 对于营养指标的恢复起到积极作用。随着快速康复外科的不断发展, 单纯维护性营养支持治疗已经不能满足快速康复的要求, 序贯免疫营养治疗优势逐渐突显, 或许会将成为围手术期患者治疗中不可缺少的部分<sup>[13]</sup>。

综上所述, 围手术期应用  $\omega$ -3PUFA 可以抑制结、直肠癌术后炎症因子的释放, 从而减轻炎症反应, 改善患者的免疫状态, 减少术后并发症的发生, 减低并发症的严重程度, 同时,  $\omega$ -3PUFA 可以提供其他脂肪乳剂相当量的能量, 可作为能量来源改善患者术后营养状态, 促进术后恢复, 达到营养治疗的效果, 使免疫营养治疗成为肿瘤综合治疗的重要手段。

#### 参 考 文 献:

- [1] 唐亚尼, 孙洋, 叶茂. 炎症反应促进肿瘤的侵袭和转移的研究进展[J]. 生命科学研究, 2015, 19(2): 160-164.
- [2] 郑伟, 王宇.  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳在结直肠恶性肿瘤病人术后肠外营养中的作用[J]. 肠外与肠内营养, 2011, 18(3): 129-135.
- [3] ZIRAN W, WEIMIN W, JI C, et al. A prospective randomized controlled study of omega-3 fish oil fat emulsion-based parenteral nutrition for patients following surgical resection of gastric tumors[J]. Nutr J, 2014, 13(1): 25-31.
- [4] 方玉, 辛晓伟, 王艳莉, 等. 胃肠肿瘤外科患者营养风险及营养支持调查[J]. 中华临床营养杂志, 2011, 19: 368-371.
- [5] SCHIESSER M, MÜLLER S, KIRCHHOFF P, et al. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery [J]. Clin Nutr, 2008, 27: 565-570.
- [6] ZHANG X, NIE D, CHAKRABARTY S. Growth factors in tumor microenvironment[J]. Front Biosci, 2010, 15(3): 151-165.
- [7] ANGUS D C, VAN DER POLL T. Severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2013, 369(9): 840-851.
- [8] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 436-444.
- [9] FUKUI M, KANG K S, OKADA K, et al. EPA, an omega-3 fatty

- acid, induces-apoptosis in human pancreatic cancer cells: role of ROS accumulateon, caspase-8 activation, and autophagy induction[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(1): 192-203.
- [10] ZHU Z, JIANG W, MCGINLEY J N, et al. Mammary gland density predicts the cancer inhibitory activity of the N-3 to N-6 ratio of dietary fat[J]. Cancer Prev Res(Phila), 2011, 4(10): 1675-1685.
- [11] LEE C, RAFFAGHELLO L, BRANDHORST S, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(7): 124-127.
- [12] YAN D, REN J, WANG G, et al. Predictors of respase to enteral nutrition in abarminal enterocutaneous fistula patients with crohns diseale[J]. Eur Clin Nutr, 2014, 68(8): 959-963.
- [13] 汪志伟, 黎介寿. 快速康复外科优化的临床路径[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15: 12-13.

(李科 编辑)