

ω -3PUFA对早产儿脑损伤免疫炎症影响

张丽亚, 崔英波, 陈黎丽

(宁波市妇女儿童医院新生儿中心, 浙江 宁波 315012)

【摘要】目的 分析 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3PUFA)对小于32周早产儿治疗中的临床疗效观察及对免疫功能及细胞因子的影响。方法 回顾性分析宁波市妇女儿童医院新生儿中心2018年1月~2023年1月收治的出生胎龄 <32 周且出生体质量 $<1500\text{g}$ 早产儿临床资料,根据脂肪酸类型不同分为实验组 ω -3 PUFA组($n=80$)与对照组 ω -6 PUFAs组($n=80$)。对照组实施 ω -6多不饱和脂肪酸(ω -6 PUFAs)营养支持,实验组实施 ω -3 PUFA营养支持。对比2组疗效、并发症发生率、治疗前后免疫功能及细胞因子水平。结果 实验组好转率高于对照组($P < 0.05$);实验组治疗第7天C反应蛋白(CRP)、乳酸(LAC)、胆汁酸(TBA)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平与出生后第2周水平、并发症较对照组低,用氧时间短;CD4/CD8水平较对照组高($P < 0.05$)。结论: ω -3PUFAs在早产儿营养支持中,疗效显著,能有效调节免疫功能,抑制炎症因子释放,且并发症少,安全性高。

关键词: ω -3 PUFA;早产儿; ω -6 PUFAs;免疫功能;细胞因子

【中图分类号】R722.6 【文献标志码】A

Study on the immune regulatory mechanism of ω -3PUFA in premature infants with brain injury

Zhang Liya, Cui Yingbo, Chen Lili

(Newborn Center of Ningbo Women and Children's Hospital, Ningbo, Zhejiang 315012)

【Abstract】Objective: Objective to analyze the clinical efficacy of ω -3 polyunsaturated fatty acid (ω -3pufa) in the treatment of premature infants less than 32 weeks and its influence on immune function and cytokines. Methods The clinical data of premature infants with gestational age less than 32 weeks and birth weight less than 1500g admitted to the neonatal center of Ningbo women and children's Hospital from January 2018 to January 2023 were retrospectively analyzed. They were divided into experimental group ω -3 PUFA group ($n=80$) and control group ω -6 PUFAs group ($n=80$) according

通讯作者: 陈黎丽, E-mail:532276680@qq.com

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2021KY324)

第四轮宁波市医学重点学科建设计划项目(2022-B17)

2022年宁波市第一批医疗卫生高端团队重大攻坚项目(2022020405)

to

different types of fatty acids. The control group received ω -6 polyunsaturated fatty acids (ω -6 PUFAs) nutritional support, while the experimental group received ω -3 PUFA nutritional support. The efficacy, incidence of complications, immune function and cytokine levels before and after treatment were compared between the two groups. Results The improvement rate of the experimental group was higher than that of the control group ($P < 0.05$); The levels of C-reactive protein (CRP), lactic acid (LAC), bile acid (TBA), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) on the 7th day of treatment in ω -3 PUFA group were lower than those in the control group, and the complications and oxygen consumption time were shorter; The level of CD4/CD8 was higher than that of ω -6 PUFAs group ($P < 0.05$). Conclusion: ω -3 pufas is effective in nutritional support of premature infants, can effectively regulate immune function, inhibit the release of inflammatory factors, and has less complications and high safety.

Keywords: ω -3 PUFA; Premature baby; ω -6 PUFAs; Immune function; cell factor

早产发病率越来越高，是导致短期和长期死亡率和合并症增加的重要危险因素^[1]。早期足量以及全程营养支持治疗在早产儿治疗中尤为重要，脂肪乳作为静脉营养支持治疗中热量重要组成部分发挥了举足轻重的作用，同时在早产患儿肠外营养支持中也起到十分重要的作用。传统治疗方法采用以大豆油为基础的脂肪乳剂富含多不饱和脂肪酸-6(Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids, ω -6 PUFAs)^[2]，在创伤、感染等严重应激状态下，可影响粒细胞活性，导致免疫功能受损。有鉴于此，亟需寻找合适的豆油脂肪乳替代品，进而调节炎症反应。多不饱和脂肪酸-3(Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, ω -3 PUFAs)作为一种新型脂肪乳在免疫营养治疗中的优点日益受到关注^[3]，然而 ω -3 PUFAs 对新生儿特别是早产儿机体免疫功能影响和调控还没有相关研究和验证。我们回顾性分析宁波市妇女儿童医院新生儿中心 2018 年 1 月~2023 年 1 月收治出生胎龄 < 32 周且出生体质量 < 1500g 早产儿的临床资料，验证 ω -3 PUFAs 在新生儿应用中安全性，希望 ω -3 PUFAs 能够通过改善机体免疫功能，降低各种并发症，缩短病程，提高患病早产儿生存率及生活质量。

资料与方法

1.1 一般资料

随机选取 80 例 2018 年 1 月~2020 年 2 月收治的出生胎龄 < 32 周且出生体质量 < 1500g 使用 ω -6PUFAs 早产儿的临床资料（我院从 2020 年 2 月开始使用 ω -3PUFAs），以及 80 例 2020 年 2 月~2023 年 1 月收治出生胎龄 < 32 周且出生体质量 < 1500g 用 ω -3PUFAs 早产儿临床资料，入科日龄均在生后第 1 天内，经比较，实验组与对照组临床基础资料对比不存在明显差异，无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

本次研究已经过宁波市妇女儿童医院新生儿中心医学伦理委员会审批通过，批准号(EC2020-058)。

表 1 两组早产儿临床资料比较

组别	例数	性别		胎龄 (周)	C 反应蛋白 (mg/L)		白细胞计数 ($10^9/L$)	氧分压 (mmHg)	吸入氧浓度 (%)
		男	女		≥ 1	< 1			
实验组	80	43(53.33)	37(46.67)	29.83 \pm 2.3	9 (11.67)	71 (88.33)	7.9 (6.0)	77.9 (54.4)	28.33 \pm 3.45
对照组	80	47(58.75)	33(41.25)	30.17 \pm 2.7	9 (11.25)	71 (88.75)	9.05 (7.2)	74.8 (53.8)	29.56 \pm 5.23
		0.406		0.843	0.000		0.908	0.893	1.427
<i>p</i>		0.523		0.401	1.000		0.109	0.308	0.155

1.2 选取标准

(1) 纳入标准: 本院产科出生及院外转运出生胎龄 < 32 周且出生体质量 < 1500g 的早产儿，入科日龄均在生后第 1 天内。(2) 排除标准: a. 新生儿胆红素脑病患者; b. 严重先天性心脏病及肾脏疾病患者; c. 遗传代谢性疾病患者; d. 住院期间未能按要求完成检验检查患者; e. 放弃治疗或死亡患者; f. 患儿家属或监护人拒绝进行实验，未能签署书面同意书。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 研究中将入院早产儿按照随机数字表法分为两组。实验组 (ω -3PUFAs 组) 和对照组 (ω -6PUFAs 组)。新生儿营养支持参考新生儿学 (第四版) 使用葡萄糖、氨基酸、脂肪乳等，其中脂肪乳使用方法: 生后 24 h 内，在无使用脂肪乳禁忌症情况下，自 0.5~1.0 g/(kg·d) 用起，每日增加 0.5 g/(kg·d) 直至目标量 3.0 g/(kg·d)。对照组使用普通脂肪乳即 ω -6PUFAs; 实验组使用 ω -3PUFAs; 其它治疗措施两组无异，疗程 2 周。

1.3.2 检测方法 记录临床资料，在 1、3、7、14 天时间点检测血气分析乳酸值、氧合指数 $OI = PaO_2$ (氧分压) / FiO_2 (氧浓度)、用氧时间、体质量增长、多脏器损伤发生率 (MODS)、脑损伤、早产儿视网膜病变 (ROP)、坏死性小肠结肠炎 (NEC)、总住院时间; 采集血标本，检测血常规、C 反应蛋白、常规血生化、IL-8、TNF- α 、CD4/CD8 等变化，其中 IL-8、TNF- α 使用酶联免疫

吸附试验检测。

1.4 统计学方法

使用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析，服从正态分布或者近似正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，该类数据使用独立样本 T 检验。非正态分布的计量数据使用非参秩和检验，用中位数表示；计数资料用百分比表示，使用卡方检验； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组实验室检测指标对比 实验组与对照组在出生后第 3 天 CRP、WBC 水平无明显统计学差异 ($P > 0.05$)，出生后第 7 天 CRP、LAC、TBA、IL-8、TNF- α 、CD4/CD8 水平与出生后第 2 周 LAC 水平有明显统计学差异 ($P < 0.05$)，生后第 7 天 WBC、BUN 与出生后第 2 周 CRP、WBC、BUN、TBA 水平无明显差异 ($P > 0.05$)，见表 2。

表 2 两组早产儿实验室检测指标对比

组别	例数	C 反应蛋白 (mg/L)						白细胞计数($10^9/L$)		
		3d		7d		14d		3d	7d	14d
		<1	≥ 1	<1	≥ 1	<1	≥ 1			
实验组	80	22(28.33)	58(72.67)	63(78.83)	17(21.17)	57(71.67)	23(28.33)	8.6(6.5,11.8)	10.45(7.8,13.6)	10.65(8.2,13.1)
对照组	80	24(30.77)	54(69.23)	47(58.75)	33(41.25)	55(69.62)	24(30.38)	8.1(5.5,12.2)	9.3(6.5,14.1)	10.4(8.9,13.6)
X^2		0.122		7.447		0.119		0.912	2.896	1.356
P		0.726		0.006		0.730		0.173	0.286	0.628

续表二

组别	例数	乳酸(mmol/L)			尿素氮(mmol/L)		胆汁酸($\mu\text{mol/L}$)	
		3d	7d	14d	7d	14d	7d	14d
		实验组	80	1.4(1.2,1.8)	0.9(0.7,1.2)	1.0 (0.7,1.4)	5.55(3.6,6.8)	2.8(2.1,4.6)
对照组	80	1.8(1.5,2.3)	1.4(1.2,2.0)	1.4(1.2,1.6)	4.8(3.8,6.1)	3.3(2.5,4.5)	15.95(10.8,20.9)	23.0(14.4,30.9)
X^2		9.536	9.568	8.569	3.869	2.569	8.569	8.356
P		0.001	0.001	0.001	0.342	0.197	0.026	0.586

续

续表二

组别	例数	白细胞介素-8(pg/ml)			CD4/CD8		肿瘤坏死因子- α (ng/L)	
		3d	7d	14d	7d	14d	7d	14d
		实验组	80	50.47 \pm 11.70	36.13 \pm 3.56	18.47 \pm 1.17	0.85 \pm 0.31	1.59 \pm 0.50
对照组	80	49.82 \pm 11.78	48.53 \pm 9.52	39.89 \pm 2.52	0.84 \pm 0.29	1.18 \pm 0.36	19.99 \pm 3.56	23.89 \pm 1.52
t		0.350	10.912	68.956	0.210	5.952	0.071	39.100

<i>P</i>	0.8726	0.000	0.000	0.833	0.000	0.943	0.000
----------	--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

2.2 实验组与对照组并发症发生率对比 实验组早产儿 NEC、ROP、用氧时间显著低于对照组 ($P<0.05$)，而头颅 B 超、头颅 MRI、体质量增长、住院时间无明显统计学差异 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组早产儿临床指标比较

组别	例数	头颅 B 超				体质量增长 (g)	头颅磁共振		新生儿坏死性小肠结肠炎	
		3d		14d			+	-	否	是
		+	-	+	-					
实验组	80	19(24.00)	61(76.00)	14(17.86)	66(82.14)	1.41±0.17	78 (98.04)	2 (1.96)	38(48.33)	42(51.67)
对照组	80	33(22.95)	47(77.05)	10(12.5)	70(87.5)	1.45±0.19	75 (93.94)	5 (6.06)	33(41.25)	47(58.75)
X^2/t		5.584		0.784		1.403	1.344		0.633	
<i>P</i>		0.018		0.375		0.162	0.246		0.426	

续表 3

组别	例数	早产儿视网膜病变		用氧时间 (h)	住院时间 (d)
		否	是		
实验组	80	56 (70.00)	24 (30.00)	48.00±14.6	56.58±15.10
对照组	80	72 (91.14)	8 (8.86)	41.85±14.18	54.33±15.06
X^2/t		0.030		2.702	0.943
<i>P</i>		0.862		0.007	0.346

3 讨论 早产儿出生在

大脑快速发育时期，其特征是复杂且精确编程的神经发育事件，使早产儿大脑容易受到一系列伤害，并导致终生神经认知、行为和运动障碍发生率很高。异感官体验、全身炎症引起毒性应激以及体内微生态早期改变都与神经发育改变有关^[4-5]。胎盘营养和神经内分泌支持突然停止加剧了这些早期暴露，最终导致神经发育改变风险增加。目前营养措施无法模仿妊娠晚期营养指数增加，导致早产儿出生后生长障碍率很高^[6-8]。鉴于产后发育不良与较差的神经系统结果相关，因此必须对产后早期关键营养加以干预，以支持最佳神经发育并预防长期神经发育障碍^[9-10]。

动物研究表明^[11]， ω -3PUFAs，尤其是 DHA，具有广泛神经保护特性，可降低新生儿缺氧缺血引起组织和细胞损伤，并增强小儿神经病理学导致神经行为缺陷。 ω -3PUFAs 主要通过两种途径来发挥神经保护作用，一方面通过提高脑源性神经营养因子水平、减少氧化应激和突触退化来阻止大脑损伤后脱髓鞘形成^[12]；另一方面是 ω -3PUFAs 有较强抗炎作用。众所周知，炎症反应是机体对外来刺激和损伤保护反应，然而过度和长久炎症反应却可以对组织造成不可逆损伤，不受控制脑组织炎症反应被认为是脑损伤病情恶化关键。因此 ω -3PUFAs 有可能成为改善早产儿脑损伤关键蛋白。临床上尚未有将 ω -3PUFAs 应用在脑损伤治疗

中的相关文献，仅能找到的一篇中文文献为：王涛等^[13]学者所著进食富含 ω -3 多不饱和脂肪酸饮食对于反复性轻型颅脑损伤模型大鼠的神经保护作用研究这一篇文章。故本次研究开展时，借鉴的研究内容有限，尚未查询到 ω -3 PUFA 在脑损伤患者中的应用相关文献。本次干预从此研究中获得启发，探究将 ω -3 PUFA 应用在早产儿脑损伤者，获得了较为可观的应用成效：

本研究回顾性分析宁波市妇女儿童医院新生儿中心 2018 年 1 月-2023 年 1 月收治出生胎龄 < 32 周且出生体质量 $< 1500\text{g}$ 早产儿临床资料，根据临床病例，收集临床数据，对比 ω -3 PUFA 和 ω -6 PUFA 对早产儿血常规、血生化、免疫功能指标等指标的影响；最终干预后结果分析：从炎症因子指标上看：应用 ω -3 PUFAs 的患儿在治疗第 7 天时的 CRP 水平、LAC 水平以及 IL-8 和 TNF- α 水平均显著低于 ω -6 PUFAs 组，这显著体现了 ω -3 PUFAs 强大的抗炎作用。

分析原因：根据文献^[14]中的提示： ω -3 鱼油脂肪乳对 AECOPD 行机械通气患者氧化应激及炎症反应的影响这一文章，推理出， ω -3 PUFA 应当对机体抗炎效果较为可观，虽然其并非为脑损伤文献，但在参考内容有限的基础上，其仍然可起到提示价值。 ω -3 PUFAs 中，最重要的成分是 DHA、EPA 其均属于细胞膜磷脂的重要组成部分，其浓度水平将直接影响细胞膜的结构及功能。而在机体发生炎症反应的过程中，细胞膜上的磷脂会被特定的酶所分解，在这一代谢过程中则会产生具有抗炎作用的物质。 ω -3 PUFAs 的存在可减少促炎物质的生成，进而降低机体反应的严重程度。同时 ω -3 PUFAs 可通过影响免疫细胞的基因表达来发挥抗炎作用，通过抑制 NF- κ B 等相关炎症细胞转录因子的活性，进而减少促炎细胞的生成，如 TNF- α 及 IL-8，上述细胞因子在炎症反应中起到了较为关键的作用，应用后对促进白细胞激活及聚集，会导致机体炎症反应程度加重。而 ω -3 PUFAs 对炎症因子通路生成的抑制作用，则可降低上述细胞因子水平，减轻机体炎症程度。

另外， ω -3 PUFAs^[15]还具有促进抗炎细胞因子产生的效果，例如 IL-10，该物质属于抗炎细胞因子，具有减少 TNF- α 及 IL-8 浓度的作用。具体到特定的指标来分析：CRP 为一类由肝脏所合成的急性期反应蛋白类型，其浓度水平在发生炎症反应时会急剧升高，而 ω -3 PUFAs 的抗炎作用，则利于降低 CRP 水平，反映机体炎症反应的减轻。

LAC 水平作为炎症反应的一个敏感指标之一， ω -3 PUFAs 的摄入同样可降低其水平。当机体处于炎症状态时，细胞代谢会加速，特别为无氧糖酵解的过程导致 LAC 生成量增加，故 LAC 提升的同时，常常伴随着机体炎症反应程度的加剧。 ω -3 PUFAs 的摄入可直接影响细胞膜磷脂的组成，增加细胞膜中 ω -3 PUFAs 的含量。上述改变机制能够提升细胞膜的通透性及流动性，进而降低细胞

膜的炎症反应水平。细胞膜越稳定，则细胞的通透性变化越强，则利于减少细胞内部的乳酸泄露，进而利于降低机体 LAC 水平。 ω -3 PUFAs 还可通过调节线粒体功能及改善细胞能量代谢来降低机体中 LAC 的效果，因线粒体为细胞内产生能量的主要场所， ω -3 PUFAs 的摄入，利于改善线粒体的功能，提升细胞的有氧代谢能力，故减少乳酸生成。

同时， ω -3 PUFAs 还拥有着对机体细胞内的糖酵解酶活性调节的效果，从而进一步抑制乳酸生成，降低该物质水平。

从肝功能指标上看：TBA（总胆汁酸）：治疗第 7 天，应用 ω -3 PUFA 的患儿 TBA 水平较 ω -6 PUFAs 组低，这可能与其抗炎作用有关，减轻了肝脏的炎症反应。分析原因：前述相关内容可知， ω -6 PUFAs 可通过抑制炎症相关的信号通路来减少促炎细胞因子的产生，进而减轻全身的炎症反应。这类抗炎作用不仅仅局限于病灶，还可拓展到其他器官系统中，例如肝脏。因炎症反应会导致机体肝细胞受损，进而导致其出现胆汁酸排泄及代谢异常改变，导致 TBA 水平升高，而 ω -6 PUFAs 的应用则利于降低全身的炎症反应，减轻肝脏炎症反应，故改善了肝细胞胆汁酸的代谢，利于肝功能改善。

从免疫功能指标上看：参考文献^[16]在添加 ω -3 鱼油脂肪乳的围术期肠外营养支持对老年胃癌患者营养状况、免疫功能及术后并发症的影响这一文章，虽是针对老年患者的，但是也反应出了 ω -3 PUFA 在提升机体免疫功能方面的作用。本次结果显示：应用 ω -3 PUFA 的患儿 CD4/CD8 水平较 ω -6 PUFAs 组高，表明 ω -3 PUFAs 可能具有提高免疫功能的作用。

从用氧时间上看，表现为实验组用时更短，可能与炎症的减轻和肺功能的改善有关。但治疗第 7 天 WBC、BUN 与出生后第 2 周 CRP、WBC、BUN、TBA 水平无明显差异，头颅 B 超、头颅 MRI、体质量增长、住院时间无明显统计学差异，这可能与纳入病例数较少、研究时间短、评价指标、早产儿个体差异等因素有关。故日后可随访更久的时间，寻找更加有效实验室指标，为 ω -3 PUFA 提高早产儿生存率及生活质量提供相关依据。

综上， ω -3 PUFAs 在早产儿营养支持中，疗效显著，能有效调节免疫功能，抑制炎症因子释放，且并发症少，安全性高。

参考文献

[1]OHUMA E.O,MOLLER A.B,BRADLEY E,et al.National,regional,and globalestimates of preterm birth in 2020,with trends from 2010: a systematic analysis[J].Lancet,2023,402(10):1261-1271.

[2]MAZA DD,VIÑARTA SC,GARCÍA-RÍOS E,et al.Rhodotorula glutinis T13 as a potential source of microbial lipids for biodiesel

[generation\[J\].Biotechnol,2021,10\(1\):14-18.](#)

[3]D'ANGELO S, MOTTI M.L, MECCARIELLO R. ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids, obesity and cancer[J].Nutrients, 2020,12(9):2751.

[4]KELLY C.E, SHAUL M, THOMPSON D.K,et al. Long-lasting effects of very preterm birth on brain structure in adulthood: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurosci Biobehav Rev,2023,147:105-112.

[\[5\]KOREVAAR TIM, DERAKHSHAN A, TAYLOR PN,et al.Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis\[J\].JAMA,2019,322\(7\):632-641.](#)

[6]GONÇALVES B.P, PROCTER S.R, PAUL P, et al. Group B streptococcus infection during pregnancy and infancy: estimates of regional and global burden[J].Lancet Glob Health,2022,10(6):807-819.

[7]PATRA A, HUANG H, BAUER J.A, et al. Neurological consequences of systemic inflammation in the premature neonate[J].Neural Regen Res, 2017,12(6):890-896.

[8]LU J, CLAUD E.C. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants[J].Dev Psychobiol,2019,61(5):739-751.

[\[9\]WANG Y, BAO X, ZHANG S,et al.Fetal growth prediction: Establishing fetal growth prediction curves in the second trimester\[J\].Technol Health Care,2021,29\(S1\):345-350.](#)

[10]PARLAPANI E, AGAKIDIS C, KARAGIOZOGLOU-LAMPOUDI T. Anthropometry and body composition of preterm neonates in the light of metabolic programming[J].Am Coll Nutr,2018,37(4):350-359.

[11]CHEATHAM C.L. Nutritional factors in fetal and infant brain development[J].Ann Nutr Metab,2019,75(1):20-32.

[12]GUO C, LIU Y, FANG M.S, et al. ω -3PUFAs Improve cognitive

impairments through ser133 phosphorylation of CREB upregulating BDNF/TRKB signal in

schizophrenia[J].*Neurotherapeutics*,2020,17(3):1271-1286.

[13]王涛.进食富含 ω -3 多不饱和脂肪酸饮食对于反复性轻型颅脑损伤模型大鼠的神经保护作用研究[D].上海:第二军医大学,2012.

[14]李东风. ω -3 鱼油脂肪乳对 AECOPD 行机械通气患者氧化应激及炎症反应的影响[J].*山东医药*,2015,9(40):51-53.

[15]吴振华. TPN 联合 ω -3 鱼油脂肪乳对 SIRS 患者 C-反应蛋白和体液免疫功能的影响[D].山西:山西医科大学,2011.

[16]潘敦,陈辉,李良庆. 添加 ω -3 鱼油脂肪乳的围术期肠外营养支持对老年胃癌患者营养状况、免疫功能及术后并发症的影响[J].*中国老年学杂志*,2016,36(19):4792-4794.