

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.19.026

ω-3 多不饱和脂肪酸用于重症新型冠状病毒肺炎的临床价值分析*

张 卿, 谢墨璐, 杨 雪, 张 攀, 邓冬梅, 陈剑鸿[△]

(中国人民解放军陆军军医大学大坪医院药剂科, 重庆 400042)

摘要:目的 为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)重症患者制订肠内营养方案提供参考。方法 分析和比较 ω-3 多不饱和脂肪酸(ω-3 PUFA)在治疗 COVID-19 重症患者中的专家建议和国内外 COVID-19 重症患者治疗中的临床证据。结果 结合 COVID-19 特点, 美国《重症营养指南》中对内科重症患者肠内是否补充 ω-3 PUFA 的建议更适用于 COVID-19 重症患者。结论 ω-3 PUFA 在 COVID-19 重症患者的肠内营养应用中价值有限, 不建议肠内常规补充 ω-3 PUFA。

关键词:新型冠状病毒肺炎; ω-3 多不饱和脂肪酸; 重症患者; 临床价值

中图分类号: R969.4; R977.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)19-0087-04

Clinical Value of ω-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Severe COVID-19

ZHANG Qing, XIE Zhaolu, YANG Xue, ZHANG Pan, DENG Dongmei, CHEN Jianhong

(Department of Pharmacy, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing, China 400042)

Abstract: Objective To provide reference for the formulation of enteral nutrition program for severe corona virus disease-2019 (COVID-19) patients. **Methods** Analysis and comparison of omega-3 polyunsaturated fatty acids(ω-3 PUFA) in the treatment of severe COVID-19 expert recommendations and clinical evidence for the treatment of critically ill patients at home and abroad were conducted. **Results** Combined with the characteristics of COVID-19 disease, the US Guidelines for Critical Nutrition, which recommend whether or not to supplement the ω-3 PUFA in the intestine of patients with severe medical conditions, were more applicable to those with severe COVID-19. **Conclusions** ω-3 PUFA has limited value in enteral nutrition application in severe patients with COVID-19, and routine enteral supplementation is not recommended.

Key words: corona virus disease-2019; omega-3 polyunsaturated fatty acids; severe patients; clinical value

随着免疫营养的发展, 营养支持不仅能满足能量供给, 还能下调炎症反应和改善免疫功能。ω-3 多不饱和脂肪酸(ω-3 PUFA)作为一种药理营养素, 可通过多种途径调控机体炎症反应和免疫功能, 减少细胞因子的产生和炎症介质的释放, 减轻过度的炎症反应^[1]。ω-3 PUFA 对新冠肺炎重症患者存在的过度炎症反应的意义不容

忽视, 但对于肠内是否补充 ω-3 PUFA, 目前对 ω-3 多不饱和脂肪酸在治疗 COVID-19 重症患者的临床应用价值, 已发布的专家建议的推荐不一致。

1 COVID-19 的炎症反应机制

COVID-19 疫情发生后, 中国科学技术大学(以下简称中国科大)进行了大量系统的基础实验, 初步发现

*基金项目: 2018 年度陆军军医大学研究生教育教学改革研究项目[2018yjgA002]; 2019 年度陆军军医大学人文社科基金[2019XRW24]。

第一作者: 张卿, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)zhangqingzq023@163.com。

[△]通信作者: 陈剑鸿, 女, 博士研究生, 主任药师, 博士研究生导师, 研究方向为抗感染与化疗的分子与临床药理、天然植物药作用机制和新药研发, (电子信箱)chenjh-110@263.net。

大, 同时以吸入为主, 宜短期间断应用, 尽量避免长期给药。一旦发生不良反应, 应立即停药和给予对症治疗^[7]。

严格掌握药物相互作用: 硫酸特布他林会与卤化麻醉剂、β受体阻滞剂、钾消耗剂相互作用, 不建议联合应用, 如必须联用需要调整剂量。

及时处理不良反应: 出现不良反应后, 应及时停用不良反应相关药物(硫酸特布他林), 并给予相应处理, 同时密切观察患者的病情变化, 以免引起严重后果^[4]。

参考文献:

[1] 孙定人, 齐平, 靳颖华. 药物不良反应[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 576-577.

[2] 佟岩, 李清晨. 硫酸特布他林雾化致儿童震颤1例[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(1): 65-66.

[3] 舒红斌. 特布他林雾化吸入后手足震颤24例[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(45): 142.

[4] 丁胜福. 博利康尼致双上肢颤抖1例[J]. 儿科药学杂志, 2006, 12(5): 39.

[5] 黄淑美, 林建军, 洪晓微. 硫酸特布他林雾化引起肢体麻木1例[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 4: 封二.

[6] 孙蕊蕊, 段丹丹, 李焕玲. 特布他林致双上肢震颤1例[J]. 解放军药学学报, 2017, 5: 33.

[7] 刘玉水. 口服特布他林在儿科应用的不良反应案例分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(61): 113.

(收稿日期: 2020-03-15)

了新冠病毒感染致重症肺炎“炎症风暴”的关键作用机制,推荐“托珠单抗+常规治疗”进入《新型冠状病毒肺炎治疗方案(试行第七版)》(以下简称《第七版》)^[12]。某些 COVID-19 患者早期发病并不十分凶险,甚至症状轻微,但后期很快进入多器官功能衰竭的状态,可能是因为患者体内启动了炎症风暴。炎症风暴是由感染、药物或某些疾病引起的免疫系统过度激活,一旦发生可迅速引起单器官或多器官功能衰竭,最终威胁生命。中国科大研究人员认为,新冠病毒感染人体后,肺部免疫细胞过度活化,并产生大量炎性因子,通过正反馈循环的机制形成炎症风暴。大量的免疫细胞和组织液聚集在肺部,通过阻塞肺泡与毛细血管间的气体交换导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。形成细胞因子风暴后,免疫系统在杀死病毒的同时,也会杀死大量肺的正常细胞,严重破坏肺的换气功能,患者会发生呼吸衰竭,直至缺氧死亡。因此,控制炎性反应对于 COVID-19 重症患者尤为重要^[3]。

2 ω -3PUFA 的临床应用

2.1 临床价值

ω -3PUFA 是一种长链脂肪酸,能为机体提供能量和必需脂肪酸,作为脂溶性维生素的载体,具有免疫调控作用^[4]。鱼油是 ω -3PUFA 最主要的来源,其中具有免疫营养作用的主要有二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。 ω -3 PUFA 可减少炎性细胞活化,抑制炎性介质基因转录,降低炎性介质活性,从细胞、基因转录和分子 3 个水平减少炎性介质产生,减轻炎症反应,恢复促炎和抗炎反应之间的平衡;可减轻脂质过氧化,促进抗氧化物质合成,抑制氧化应激反应,并减少氧化应激后的细胞凋亡;可影响多种免疫细胞的功能,具有抑制机体异常免疫激活状态的调节作用^[5]。此外,其还有调节脂类递质合成、细胞因子释放、激活白细胞和内皮细胞活化等功能,进而调控危重症患者机体内过度炎症反应,起着营养和药物治疗的联合作用^[6]。 ω -3 PUFA 可通过多种分子机制调节机体炎症反应和免疫反应,明显降低肺血管高压,减轻肺水肿,继而降低肺血管抵抗和渗透性,并减少肺组织中的中性粒细胞积聚^[7]。因此, ω -3 PUFA 对于存在过度炎症反应的 COVID-19 重症患者有重要意义。

2.2 欧美 COVID-19 重症患者的临床应用

2020 年 3 月,欧洲临床营养和代谢学会(ESPEN)发布了新冠病毒感染患者的营养管理专家声明和实践指导^[8],但并未单独对重症患者提出推荐意见。2019 年欧洲《重症营养指南》^[9]建议,重症监护室(ICU)患者肠内营养配方中可应用 ω -3 PUFA,但含量限于营养剂量。荟萃分析(纳入 8 个研究)显示,只有氧合指数(PO_2/FiO_2)有增加的趋势,并未发现在干预后有任何其

他临床益处。因为 PO_2/FiO_2 可能变化很快,并取决于呼吸机的设置和体位变化等,故 PO_2/FiO_2 可能不是最好的结果变量。

2016 年,美国《重症营养指南》(以下简称《指南》)^[10]中建议,ICU 患者开始肠内营养时选择标准多聚体配方肠内营养制剂;内科重症监护室(MICU)患者不应常规使用免疫调节型肠内营养制剂,包括 EPA, DHA 等。早期的荟萃分析^[11-12]显示,使用免疫调节型肠内营养可减少 ICU 患者(包括内科和外科 ICU)的感染率、住院时间和机械通气时间。HEYLAND 等^[13]研究显示,免疫调节型肠内营养只缩短了住院时间,特别是对于 MICU 患者。一项纳入 20 个 RCT 的 Meta 分析^[10]显示,添加免疫营养素的肠内营养对于 ICU 患者可能有重要意义,但试验数据并不支持任何关于死亡率、感染性并发症或住院时间的推荐。对于颅脑创伤等外科重症监护室(SICU)患者,建议肠内添加 ω -3 PUFA,可改善临床结局。

欧洲指南推荐应用 ω -3 PUFA,主要参考的是氧合指数的改善,美国指南还重点参考了感染率、住院时间、机械通气时间等指标,且不同试验得到的结论并不一致。此外,欧美指南最大的区别在于欧洲指南未将 ICU 患者进一步细分,而是合并了内科重症和外科重症患者的临床数据。外科重症患者肠内补充 ω -3 PUFA 有临床获益,影响了 ICU 患者整体的结果。

2.3 我国 COVID-19 重症患者的临床应用

《重症新型冠状病毒肺炎患者营养支持治疗的专家建议》^[4](以下简称《专家建议》)中指出,对于 COVID-19 重症患者,肠内营养每日可添加 EPA + DHA,推荐剂量为 500 mg,高于其 3~7 倍的 ω -3PUFA 是有害的。但国际脂肪酸和脂质研究学会(以下简称《学会》)建议,健康成人每日摄入 EPA + DHA 的推荐量 500 mg,重症患者的高剂量是推荐量的 3~7 倍^[10]。《专家建议》和学会对重症患者 EPA + DHA 的推荐用量存在矛盾。现有随机对照试验(RCT)显示,EPA + DHA 补充量从低剂量到高剂量均有,且比例不同,故肠内添加 EPA + DHA 的剂量很难得出一致结论^[15]。虽用量尚有争议,但该建议对于 COVID-19 重症患者肠内推荐添加 EPA + DHA 是明确的。此外,《湖北省新型冠状病毒肺炎医学营养诊疗专家共识(试行版)》^[16]中也建议,对于应激严重的重症患者,肠内营养可适量增加含有 ω -3PUFA 的配方。但中华医学会肠外肠内营养学分会发布的《新型冠状病毒肺炎重症患者的肠内肠外营养治疗专家建议》^[17]中指出,重症患者肠内首选普通配方。中国营养学会临床营养分会重症营养管理项目组发布的《新型冠状病毒肺炎危重症患者营养治疗专家建议》^[18]指出,暂不推荐 COVID-19 危重症患者首选使用添加 ω -3 的免疫

表1 ω -3PUFA在新冠肺炎专家建议中的推荐

指南及专家建议	对象	建议	是否推荐肠内补充 ω -3PUFA
《重症新型冠状病毒肺炎患者营养支持治疗的专家建议》	COVID-19重症患者	肠内营养每日可添加EPA+DHA	推荐
《湖北省新型冠状病毒肺炎医学营养诊疗专家共识(试行版)》	COVID-19重症患者	应激反应严重患者肠内适量增加含有 ω -3PUFA的配方	推荐
《新型冠状病毒肺炎重症患者的肠内肠外营养治疗专家建议》	COVID-19重症患者	肠内制剂首选普通配方	不推荐
《新型冠状病毒肺炎危重症患者营养治疗专家建议》	COVID-19重症患者	暂不推荐新冠危重症患者首选使用添加 ω -3的以免疫调节为特征的配方	不推荐

调节为特征的配方。此外,作为此次疫情定点医院的华中科技大学同济医学院附属协和医院的徐佳强等^[19]建议,对于COVID-19重症患者,肠内营养中不常规推荐含 ω -3PUFA。目前已发布的COVID-19专家建议见表1。可见,对于COVID-19重症患者肠内是否补充 ω -3PUFA尚存在争议。

国家卫生健康委员会发布的《第七版》指出,COVID-19重症患者多在发病1周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和凝血功能障碍及多器官衰竭等。其中,ARDS是COVID-19重症患者最常见的严重并发症之一,是一种严重的急性低氧性呼吸衰竭。《新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)》^[20]中建议,对于ARDS患者,肠内营养不推荐 ω -3脂肪酸及抗氧化剂。2019年,LANGLOIS等^[21]进行了 ω -3PUFA对危重症合并ARDS患者临床预后影响的Meta分析。亚组中只针对肠内途径给予 ω -3PUFA的分析提示, ω -3PUFA组对早期(第3~4天)PaO₂/FiO₂和机械通气时间有显著影响,未发现对死亡率和住院时间有影响。12项临床试验中,有8项使用了鱼油与其他营养素的混合物,上述阳性结果可能主要是由这些混合营养素试验驱动的,因此很难得出单一鱼油成分的具体优势。KRISTINE等^[22]对含 ω -3PUFA的肠内营养对危重症患者的临床预后影响进行Meta分析,亚组分析探讨了ARDS患者的治疗效果,结果28d死亡率、ICU住院时间和通气时间显著降低;当比较高质量和低质量试验时,仅观察到低质量试验中28d死亡率和通气时间显著降低,且7个RCT研究中有6个方法学质量较低,故结果还需谨慎参考。

此外,COVID-19重症患者还可快速进展为脓毒症。一项多中心RCT^[23]证实,含有鱼油、精氨酸和核酸的肠内营养能显著降低死亡率、菌血症和医院感染的发生率,但仅出现在中度危重症患者[急性生理与慢性健康评分(APACHE II)为10~15分]中,限制了其在所有脓毒症患者中的广泛应用。一项RCT^[24]证实,对于早期无器官功能障碍的脓毒症患者,含 ω -3PUFA和抗氧化剂的免疫肠内营养可减少器官障碍的进展,但未改善死亡率和住院时间,建议免疫调节肠内制剂(精氨酸和其他制剂,包括EPA、DHA、谷氨酰胺和核酸)不能常规用于

严重脓毒症患者。

方丹等^[25]的研究发现,39.1%的COVID-19患者出现肝功能异常,在危重症患者中更显著。有4%~7%的感染的患者出现急性肾功能损伤,而在ICU治疗的患者中高达23%^[26-27]。《指南》建议,急性肾功能衰竭和急性肝功能衰竭ICU患者都推荐使用标准肠内制剂。目前,国内有COVID-19重症患者合并急性器官功能损伤的肠内营养治疗建议^[28],分别就合并急性胃肠功能损伤、急性肝功能损伤、急性肾功能损伤、急性心力衰竭的患者提出建议,但均未对补充 ω -3PUFA有明确推荐。

因此,COVID-19重症患者无论病情是否已进展为ARDS、脓毒症休克或多器官衰竭,均不建议肠内常规给予 ω -3PUFA。

3 结语

国内关于COVID-19重症患者营养干预的文献指出,COVID-19重症患者营养风险高,营养药师可为COVID-19的救治提供更多的临床营养支持经验及药学监护建议^[29]。营养药师认为,免疫营养素 ω -3PUFA的临床应用尚存争议,其有抑制炎症反应、减轻氧化应激和调节免疫状态的作用,理论上对有过度炎症反应的COVID-19重症患者的治疗有一定意义,但目前对该类患者肠内补充 ω -3PUFA的专家意见推荐结果并不一致。结合目前已发布的新冠肺炎专家建议和既往 ω -3PUFA在重症患者中的临床研究进行分析,COVID-19重症患者主要是MICU患者,故《指南》中对MICU患者的建议更有参考价值,而非汇总了内外科ICU患者的欧洲指南建议。临床试验很少有研究是给予的单一免疫营养素,均为各种试验配方或商业配方,其组成和单个成分的剂量差异很大。不同临床试验设计的肠内配方差异,配方中 ω -3PUFA含量不同, ω -3PUFA的使用时间长短不一,纳入患者的人种和病情严重程度的差异都可能影响结果。因此,目前不建议给予COVID-19重症患者肠内常规补充 ω -3PUFA。

参考文献:

- [1] MARIMUTHU K, VARADHAN KK, LJUNGQVIST O, et al. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery[J]. Ann Surg, 2012, 255(6): 1060-1068.
- [2] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行

- 第七版)(国卫办医函[2020]184号)[EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-12]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.
- [3] 中国科学技术大学. 重大发现!中国科大发现新冠肺炎炎症风暴阻断药物[EB/OL]. (2020-02-19) [2020-03-12]. <https://news.ustc.edu.cn/2020/0219/c8091a413503/page.htm>.
- [4] 王新颖. 2016年成人危重症病人营养支持治疗实施与评价指南解读[J]. 肠外与肠内营养, 2016, 23(5): 263-269.
- [5] 刘松桥, 杨毅. 鱼油在急性呼吸窘迫综合征治疗中的临床价值[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(11): 963-965.
- [6] RICE TW, WHEELER AP, THOMPSON BT, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury[J]. JAMA, 2011, 306(14): 1574-1581.
- [7] 王新颖, 黎介寿. ω -3 多不饱和脂肪酸在不同疾病中的应用研究[J]. 肠外与肠内营养, 2007, 14(3): 177-182.
- [8] ROCCO B, STEPHAN C, JOAO B, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection[J]. Clin Nutr, 2020, 39(6): 1631-1638.
- [9] SINGER P, BLASER AR, BERGER MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. Clin Nutr, 2019, 38(1): 48-79.
- [10] MCCLAVE SA, TAYLOR BE, MARTINDALE RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A. S. P. E. N.) [J]. JPEN, 2016, 40(2): 159-211.
- [11] BEALE RJ, SHERRY T, LEI K, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves sequential organ failure assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 131-144.
- [12] HEYS SD, WALKER LG, SMITH I, et al. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. Ann Surg, 1999, 229(4): 467-477.
- [13] HEYLAND DK, NOVAK F, DROVER JW, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence[J]. JAMA, 2001, 286(8): 944-953.
- [14] 刘娇, 陈尔真, 王洪亮, 等. 重症新型冠状病毒肺炎患者营养支持治疗的专家建议[J]. 中华重症医学电子杂志, 2020, 6(1): 1-3.
- [15] 余张萍, 熊竹娟, 陈伟. 添加鱼油的肠内营养制剂在重症患者应用的安全性和临床效益[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(4): 38-42.
- [16] 湖北省医院协会. 湖北省新型冠状病毒肺炎医学营养诊疗专家共识(试行版)(鄂医院协会[2020]1号)[EB/OL]. (2020-02-17) [2020-03-12]. <http://www.hbsyyxh.cn/view/232.html>.
- [17] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 新型冠状病毒肺炎重症患者的肠内肠外营养治疗专家建议[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(12): 889-892.
- [18] 中国营养学会临床营养分会重症营养管理项目组. 新型冠状病毒肺炎危重症患者营养治疗专家建议[J]. 中国临床医学, 2020, 27(2): 167-174.
- [19] 徐佳强, 曾芳, 吴艳, 等. 新型冠状病毒感染肺炎重症患者的营养支持及监护建议[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 1-3.
- [20] 武汉大学中南医院新型冠状病毒感染的肺炎防治课题组, 中国医疗保健国际交流循证医学分会. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(1): 1-20.
- [21] LANGLOIS PL, DARAGON F, HARDY G, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Nutrition, 2019, 61: 84-92.
- [22] KRISTINE KOEKKOEK W, PANTELEON V, VAN ZANTEN AR. Current evidence on ω -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: A systematic review and meta-analysis[J]. Nutrition, 2019, 59: 56-68.
- [23] GALBAN C, MONTEJO JC, MESEJO A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients[J]. Crit Care Med, 2000, 28(3): 643-648.
- [24] PONTES-ARRUDA A, MARTINS LF, DE LIMA SM, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study—the INTERSEPT study[J]. Crit Care, 2011, 15(3): R144.
- [25] 方丹, 马敬东, 官佳轮, 等. 武汉地区新型冠状病毒肺炎住院患者消化系统表现的单中心、描述性研究[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(3): 151-156.
- [26] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [27] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print].
- [28] 刘潇, 彭玲玲, 罗晓媛, 等. 新型冠状病毒肺炎重症患者合并急性器官功能损伤的肠内营养治疗建议[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(2): 165-168.
- [29] 王雨, 岳向峰, 张静, 等. 39例新型冠状病毒肺炎重症患者营养干预及药学监护实践[J/OL]. 中国医院药学杂志 (2020-04-10) [2020-06-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20200410.0855.004.html>.

(收稿日期: 2020-03-12; 修回日期: 2020-06-09)