

术前早期肠内营养对老年胃癌患者术后免疫功能及预后的影响

金海龙 宋海璐 刘 浩 王 坤

摘 要 **目的** 探讨术前早期肠内营养(EEN)对老年胃癌患者术后营养状况、免疫功能及预后的影响。**方法** 将64例择机行胃癌根治术的患者随机分为观察组和对照组,各32例。观察组分别于术前7天、术后早期给予EEN,对照组仅在术后早期给予相同的EEN。比较患者手术前后营养指标、免疫指标的变化及预后。**结果** 术前1天,观察组ALB、HB较术前7天明显升高($P < 0.05$);术后1天,两组各营养指标均较术前明显下降($P < 0.05$),但观察组明显高于对照组($P < 0.05$);术后7天,两组各营养指标均有不同程度恢复,而观察组ALB、PA及HB水平均明显高于对照组($P < 0.05$);术前1天,观察组CD4⁺、CD8⁺、IgG、IgM较术前7天明显升高($P < 0.05$);术后1天,两组CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺和IgA、IgG、IgM均明显下降($P < 0.05$);术后7天,两组各免疫功能指标均较术后1天升高($P < 0.05$),而观察组除IgA外,其余免疫指标均与术前7天水平差异无统计学意义,且各免疫指标水平均显著高于对照组($P < 0.05$)。随访1年,观察组感染的发生率较对照组明显降低($P < 0.05$)。**结论** 老年胃癌患者术前及术后给予EEN支持治疗,更有利于改善术后营养状态和免疫功能,减少术后感染,提高手术疗效及预后。

关键词 老年胃癌 早期肠内营养 术前 术后 免疫功能 预后

中图分类号 R735.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.035

Influence of Early Enteral Nutrition during Preoperative Period on Postoperative Immune Function and Prognosis in Elderly Patients with Gastric Cancer. Jin Hailong, Song Haihu, Liu Hao, et al. Department of General Surgery, Shanghai First People's Hospital of Baoshan branch, Shanghai 200940, China

Abstract Objective To explore the influence of early enteral nutrition(EEN) during preoperative period on postoperative immune function and prognosis in elderly patients with gastric cancer. **Methods** Sixty four elderly patients with gastric cancer who were scheduled to received gastrectomy were randomly divided into two groups. The observation group ($n = 32$) was given EEN at the time of one week before surgery and early period after surgery, and control group($n = 32$) was given EEN at early period after surgery, respectively. The nutritional status and immune function before and after chemotherapy, and main toxicities were observed. **Results** At 1st day before surgery, compared with those at 7th day before surgery, the levels of ALB, HB in observation group were significantly increased($P < 0.05$). At 1st day after surgery, compared with those before surgery, there was significant decrease in the level of nutritional indicators in both groups, while those indicators in observation group was significantly higher than those in control group($P < 0.05$). At 7th day after surgery, nutritional indicators in both groups had different degree of recovery, and levels of ALB, PA and HB in observation group were significantly higher than those in control group($P < 0.05$). At 1st day before surgery, compared with those at 7th day before surgery, the levels of CD4⁺, CD8⁺, IgG, IgM in observation group were significantly increased($P < 0.05$). At 1st day after surgery, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ and IgA, IgG, IgM in two groups were significantly decreased($P < 0.05$). At 7th day after surgery, immune function indexes increased($P < 0.05$), while the immune indexes except IgA in observation group had no difference compared with those before surgery, and the levels of immune index were significantly higher than those in control group($P < 0.05$). After one year follow-up, the incidence of infection in observation group was significantly lower than that in control group($P < 0.05$). **Conclusion** EEN during preoperative and postoperative periods in elderly patients with gastric cancer is more advantageous to improve the postoperative nutritional status and immune function, reduce postoperative infection, improve curative effect and prognosis.

Key words Elderly gastric cancer; Early enteral nutrition; Preoperative; Postoperative; Immune function; Prognosis

作者单位:200940 上海市第一人民医院宝山分院普外科

通讯作者:宋海璐,电子信箱:yywlg68@126.com

根治性手术是目前胃癌治疗的首选方法,但老年胃癌患者由于身体状况不佳,常合并多种基础疾病,加上手术创伤对机体免疫功能的应激性损害,从而导

致不同程度的营养不良及术后并发症的增加,严重影响术后恢复和预后^[1]。研究显示,胃癌患者营养不良的发生率高达 60%~80%,老年患者更高^[2]。早期肠内营养(EEN)已被广泛证实对胃癌患者术后恢复具有积极意义,但目前实施多数集中于术后,关于围手术期 EEN 在老年胃癌患者中的效果仍缺乏循证学依据^[3,4]。本研究对近年来笔者医院收治的老年胃癌根治术患者在手术前后行 EEN 支持治疗,旨在探讨其对患者免疫功能及预后的影响。

资料与方法

1. 一般资料:选择 2008 年 1 月~2014 年 12 月笔者医院普外科收治 64 例的老年胃癌患者。入组标准:①均经胃镜、病理组织学确诊,拟择机行胃癌根治术;②年龄≥60 岁,术前 6 个月内均未接受过抗肿瘤、激素或营养支持治疗;③排除合并严重感染、肿瘤转移及心、肺、肝、肾功能障碍者。患者年龄 60~78 岁,平均年龄 67.4±4.6 岁;TNM 分期:I_A 期 24 例,I_B 期 18 例,II_A 期 17 例,III_A 期 5 例。手术类型:全胃切除术 23 例,近端胃切除术 28 例,远端胃切除术 13 例。将 64 例患者按照数字表法随机分为观察组和对照组,各 32 例。两组患者年龄、分期及手术类型等临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2. 方法:观察组采用手术前后 EEN 治疗,术前 1 周开始给予半流质饮食,同时口服谷氨酰胺强化的免疫增强型肠内营养制剂(华瑞公司生产)、能全力(Nutricia 公司生产),热量控制在 80kJ/(kg·d)。其中每 500ml 能全力包含热量 2100kJ、蛋白质 20g、碳水化合物 61.5g、脂肪 19.45g、膳食纤维 7.5g 等。术

中置入鼻空肠营养管至空肠上段,术后 12h 起,通过空肠营养管鼻饲持续给予等渗生理盐水 500ml,术后 24h 滴注温热(38~41℃)能全力,首日滴注速度 30ml/h,以后逐日增加 20ml/d,达到 120ml/h 后维持,连续应用 7 天。总热量控制在 105kJ/(kg·d),用药期间根据患者的临床需要适当补充液体与电解质。对照组术前仅给予半流质饮食,术后营养支持方法同观察组。

3. 观察指标:分别于术前 7 天、术后 1 天、术后 7 天抽取外周静脉血检测营养状况相关指标,包括血清白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、血红蛋白(Hb),采用流式细胞仪检测细胞免疫功能相关指标,包括 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺,采用酶联免疫法检测细胞免疫指标,包括免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM。对患者术后随访 1 年,观察期间感染并发症、复发及死亡情况。

4. 统计学方法:应用 SPSS 17.0 版软件包进行统计分析。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组营养状况比较:术前 7 天,两组 ALB、PA 及 HB 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);术前 1 天,观察组 ALB、HB 较术前 7 天明显升高($P<0.05$);术后 1 天,两组各营养指标均较术前明显下降($P<0.05$),但观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后 7 天,两组各营养指标均有不同程度恢复,而观察组 ALB、PA 及 HB 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

表 1 两组手术前后营养状况指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>		ALB (g/L)	PA (mg/L)	HB (g/L)
观察组	32	术前 7 天	40.45±4.52	261.81±31.64	111.12±28.33
		术前 1 天	43.34±5.01 [*]	263.23±34.35	118.53±29.64 [*]
		术后 1 天	35.72±2.26 ^{*#▲}	247.93±28.62 ^{*#▲}	102.43±18.47 ^{*#▲}
		术后 7 天	38.70±3.18 ^{#▲}	259.27±23.23 [▲]	109.43±20.21 ^{#▲}
对照组	32	术前 7 天	41.04±5.87	262.56±30.03	112.12±25.52
		术前 1 天	41.15±5.64	260.19±30.24	113.34±24.49
		术后 1 天	30.31±2.73 ^{*#}	238.34±25.42 ^{*#}	91.02±23.93 ^{*#}
		术后 7 天	35.22±3.13 ^{*#▲}	249.21±22.68 ^{*#▲}	103.43±18.42 ^{*#▲}

与本组术前比较,^{*} $P<0.05$;与本组术前 1 天比较,[#] $P<0.05$;与本组术后 1 天比较,^Δ $P<0.05$;组间同期比较,[▲] $P<0.05$

2. 两组免疫功能比较:术前 7 天,术后 1 天,两组各免疫功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);术前 1 天,观察组 CD4⁺、CD8⁺、IgG、IgM 较术前 7 天明显升高($P<0.05$);术后 7 天,两组 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺和 IgA、IgG、IgM 均较术后 1 天升

高,差异有统计学意义($P<0.05$),而观察组除 IgA,其余免疫指标均与术前 7 天水平无明显差异,且各免疫指标水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组手术前后免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

免疫指标	组别 ($n=32$)	术前 7 天	术前 1 天	术后 1 天	术后 7 天
CD4 ⁺ (%)	观察组	39.44 ± 11.32	43.25 ± 8.67 [*]	32.21 ± 7.52 ^{*#}	39.21 ± 8.14 ^{#Δ▲}
	对照组	40.03 ± 10.03	41.06 ± 7.43	31.74 ± 7.23 ^{*#}	35.05 ± 7.32 ^{*#Δ}
CD8 ⁺ (%)	观察组	29.52 ± 7.57	32.18 ± 7.96 [*]	22.16 ± 6.64 ^{*#}	28.86 ± 7.45 ^{#Δ▲}
	对照组	28.12 ± 7.22	28.49 ± 7.31	21.46 ± 7.62 ^{*#}	24.06 ± 6.14 ^{*#Δ}
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	观察组	1.63 ± 0.33	1.70 ± 0.35	1.13 ± 0.36 ^{*#}	1.50 ± 0.55 ^{#▲}
	对照组	1.54 ± 0.47	1.58 ± 0.46	1.08 ± 0.41 ^{*#}	1.26 ± 0.37 ^{*#Δ}
IgA (g/L)	观察组	2.57 ± 0.65	2.80 ± 0.77	1.33 ± 0.77 ^{*#}	2.23 ± 0.77 ^{*#Δ▲}
	对照组	2.64 ± 0.63	2.71 ± 0.49	1.24 ± 0.44 ^{*#}	1.94 ± 0.54 ^{*#Δ}
IgG (g/L)	观察组	10.16 ± 2.54	12.21 ± 2.68 [*]	8.23 ± 2.30 ^{*#}	9.53 ± 2.52 ^{#Δ▲}
	对照组	10.08 ± 2.78	10.11 ± 2.35	8.14 ± 2.25 ^{*#}	8.73 ± 2.24 ^{*#Δ}
IgM (g/L)	观察组	1.75 ± 0.40	1.96 ± 0.39 [*]	1.17 ± 0.36 ^{*#}	1.71 ± 0.55 ^{#Δ▲}
	对照组	1.69 ± 0.39	1.70 ± 0.36	1.04 ± 0.24 ^{*#}	1.44 ± 0.23 ^{*#}

与本组术前比较, * $P < 0.05$; 与本组术前 1 天比较, # $P < 0.05$; 与本组术后 1 天比较, Δ $P < 0.05$; 组间同期比较, ▲ $P < 0.05$

3. 两组预后比较: 随访 1 年, 观察组感染的发生率较对照组明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而两组病死率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 3。

表 3 两组临床预后比较 (例)

组别	n	感染				死亡
		切口感染	肺部感染	尿路感染	总感染	
观察组	32	0	1	0	1	1
对照组	32	3	2	1	6	4
χ^2					4.01	1.95
P					<0.05	>0.05

讨 论

恶性肿瘤患者免疫功能多处于抑制状态, 且多数患者合并不同程度的营养不良。胃癌患者胃内肿瘤细胞可合成并释放免疫抑制因子, 加上胃大部分被切除后, 无法正常进食, 生理与心理的创伤进一步加剧了营养不良。肠内营养与生理功能最为接近, 可促进消化道的正反馈效应, 增加胃肠蠕动、胃肠激素分泌, 改善肠道微循环, 提高机体免疫力。研究表明, 普通强度的开腹手术, 胃肠功能在术后 6h 即可逐渐恢复, 随着营养支持技术的不断进步, 术后及时给予 EEN 已被证实是安全有效的, 不仅不会刺激肿瘤生长, 还有助于补充营养物质, 避免肠道黏膜和免疫屏障功能受损, 促进机体恢复^[5-7]。但是由于恶性肿瘤患者在围术期消化吸收功能仍存在一定差异, 单纯依靠术后单一营养剂无法完全满足手术前后各个阶段的营养需求。

近年来, 有不少研究者提出在术前即开始进行营养支持肿瘤, 可能有助于进一步改善恶性肿瘤患者术后的营养状况与免疫功能。研究认为, 对血流动力学平稳的患者, 术前给予肠内营养支持可明显提高其对大型手术的应激性和耐受性, 同时降低术后早期感染等并发症的发生^[8,9]。本研究对胃癌根治术患者术前 7 天起开始给予谷氨酰胺强化的肠内营养制剂——能全力。谷氨酰胺属于一种非必需氨基酸, 生理情况下通过机体合成可满足代谢需要, 但对于老年胃癌患者, 其合成速度严重不足, 且代谢加快, 从而造成谷氨酰胺缺乏^[10]。本研究结果显示, 术前 1 天, 观察组 ALB、HB 较术前 7 天明显升高, 说明术前营养支持一定程度改善了患者的营养状况。由于手术的应激反应, 患者术后 1 天营养状态明显下降 ($P < 0.05$), 随着时间推移, 营养指标不同程度恢复, 期间观察组 ALB、PA 及 HB 水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 术后 7 天基本恢复至术前水平, 表明手术前后联合行 EEN 更符合老年胃癌患者的代谢特点, 可有效调节代谢失衡及纠正营养不良。

细胞免疫是机体抗肿瘤的主要免疫方式, 尤以功能性 T 淋巴细胞介导的免疫应答反应最为重要, 其中 CD4⁺T 与 CD8⁺T 细胞分别发挥协调免疫、抑制抗体生成的作用, 二者的平衡状态维持机体免疫功能的稳定。进一步研究发现, 术前 1 天, 观察组免疫功能有所改善, 术后 1 天, 两组患者的免疫功能均明显下调, 术后 7 天, 对照组 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 IgA、IgG、IgM 仍处于较低状态, 而观察组已基本恢复至术前水平, 进一步证实了老年胃癌患者术前营养支持的

必要性,可增强免疫功能,促进术后恢复。现研究证实,免疫功能状态与胃癌患者术后肿瘤的复发存在一定相关性^[11]。本研究对患者术后随访 1 年发现,观察组感染的发生率较对照组明显降低 ($P < 0.05$),说明手术前后 EEN 治疗有助于改善老年胃癌患者的近期预后,考虑主要与其营养状况和免疫功能改善有关。综上所述,老年胃癌患者术前及术后给予 EEN 支持治疗,更有利于术后营养状态和免疫功能的改善,从而减少术后感染,提高手术疗效及预后。由于本研究病例收集时间跨度较大,病例数量有限,观察时间尚短,其远期疗效及预后尚待于今后深入分析研究。

参考文献

- Klek S, Sierzega M, Szybinski P, *et al.* The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients: a prospective, randomized, double-blind clinical trial[J]. Clin Nutr, 2011, 30(3): 282-288
- Li QG, Li P, Tang D, *et al.* Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(25): 4060-4065
- Holst M, Yifter-Lindgren E, Surowiak M, *et al.* Nutritional screening and risk factors in elderly hospitalized patients: association to clinical outcome? [J]. Scand J Caring Sci, 2013, 27(4): 953-961
- Tavares de Araujo VM, Gomes PC, Caporossi C, *et al.* Enteral nutrition in critical patients: should the administration be continuous or intermittent? [J]. Nutr Hosp, 2014, 29(3): 563-567
- Chopra SS, Haacke N, Meisel C, *et al.* Postoperative immunosuppression after open and laparoscopic liver resection: assessment of cellular immune function and monocytic HLA-D expression[J]. JSL, 2013, 17(4): 615-621
- Klek S, Sierzega M, Szybinski P, *et al.* The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients: a prospective, randomized, double-blind clinical trial[J]. Clin Nutr, 2011, 30(3): 282-288
- 吴佳, 张宇龙, 张璐, 等. 胃癌术后肠内免疫营养对胃癌患者近期疗效的 Meta 分析[J]. 循证医学, 2012, 4(5): 291-298
- Barlow R, Price P, Reid TD, *et al.* Prospective multi-centre randomized controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection[J]. Clin Nutr, 2011, 30(3): 560-566
- Kim HU, Chung JB, Kim CB. The comparison between early enteral nutrition and total parenteral nutrition after total gastrectomy in patients with gastric cancer: the randomized prospective study[J]. Korean J Gastroenterol, 2012, 54(5): 407-413
- 么改琦, 朱曦, 薄世宁, 等. 谷氨酰胺双肽对腹部手术后患者负氮平衡及免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2010, 15(4): 223-227
- Marano L, Porfida R, Pezzella M, *et al.* Clinical and immunological impact of early postoperative enteral immunonutrition after total gastrectomy in gastric cancer patients: a prospective randomized study [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(5): 3912-3918

(收稿日期:2016-04-20)

(修回日期:2016-05-09)

姜黄素上调 Sirt1 表达预防对比剂急性肾损伤的实验研究

张德兵 李文华 刘娜娜 王虎 郑迪

摘要 目的 按照对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)的造模方法,建立对比剂急性肾损伤大鼠模型,使用姜黄素(curcumin, CUR)进行干预研究,探究姜黄素对低渗性非离子型对比剂碘海醇造成的大鼠急性肾损伤的保护作用及可能机制,以期对对比剂肾病的预防和治疗提供更多证据。**方法** 将 30 只清洁级雄性 SD 大鼠随机分为对照组(control group, CON 组)、对比剂肾病组(contrast-media nephropathy group, CM 组)及姜黄素干预组(curcumin group, CUR 组),每组各 10 只。CUR 组大鼠连续给予姜黄素灌胃 5 天,其余两组大鼠给予相应体积溶剂灌胃。于造模 48h 后,检测血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平测定肾功能;HE 染色观察肾脏病理变化并评估肾小管损伤程度;应用氧化应激指标检测试剂盒检测肾脏组织内总超氧化物歧化酶(T-SOD)活性及丙二醛(MDA)含量;免疫印迹(Western blot, WB)法检测各组大鼠 Sirt1、NF- κ B 的表达水平。**结果** 与 CON 组相比,CM 组血 Scr、BUN 水平显著升高,肾组织匀浆 SOD 活力、Sirt1 表达水平均明显降低,肾组织 MDA 含量、NF- κ B 表达水平均明显增高,差异均有统计学意义($P < 0.01$),且 HE 染色可见 CM 组大鼠肾脏肾小管损伤严重,髓质充血,肾小管结构破

作者单位:221001 徐州医学院心血管病研究所(张德兵、刘娜娜、王虎);徐州医学院附属医院内科(李文华、郑迪)

通讯作者:李文华,教授,主任医师,电子信箱:xzwenhua0202@163.com