

肠内和(或)肠外营养支持方式对胆管癌患者术后免疫功能的影响



马炳强, 蒋泽斌, 刘晓霞, 杨晓军, 李靖, 杨光明, 侯亚勃, 高鹏

甘肃省人民医院普外科(兰州 730000)

【摘要】 目的 探讨肠内营养(EN)和(或)肠外营养(PN)支持方式对胆管癌患者术后免疫功能的影响。方法 将 2014 年 11 月至 2017 年 6 月期间来甘肃省人民医院普外科就诊的胆管癌患者按照纳入标准及剔除标准进行筛选并纳入临床研究,所有纳入研究的患者采用随机数字表法分为 PN+EN 联合治疗组(简称 PN+EN 组, $n=26$)及 PN 组($n=30$)2 组。纳入研究的患者手术后使用以代谢支持为基础的营养支持方式,于术前第 1 天(以下简称术前)、术后第 1、3 及 7 天时检测 2 组患者的免疫功能(包括 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、IgM、IgG、IgA)并进行比较。结果 ① 2 组患者的术前基线资料以及手术方式、手术时间、术中出血量及术后第 1 天 NRS 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。② 2 组患者细胞免疫指标比较:在 PN+EN 组,与术前比较, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 均于术后第 1 天下降($P<0.05$),从第 3 天开始上升,至第 7 天时均高于术前($P<0.05$)。而在 PN 组,术后第 3 天时, $CD3^+$ 和 $CD8^+$ 继续下降,至第 7 天时上升,但仍低于术前($P<0.05$); $CD4^+/CD8^+$ 第 3 天时开始上升,至第 7 天时仍低于术前($P<0.05$)。2 组患者术前及术后第 1 天的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),术后第 3 天和术后第 7 天时 PN+EN 组患者的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 均明显高于 PN 组($P<0.05$)。③ 2 组患者体液免疫指标比较:在 PN+EN 组,与术前比较,从术后第 1 天开始 IgG、IgA 和 IgM 下降($P<0.05$),从第 3 天开始上升,至第 7 天时均高于术前($P<0.05$);在 PN 组,与术前比较,从术后第 1 天开始持续下降($P<0.05$),至第 7 天时 IgA 和 IgM 略有升高,但仍低于术前($P<0.05$)。2 组患者术前及术后第 1 天的 IgG、IgM 和 IgA 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),术后第 3 天和术后第 7 天时 PN+EN 组患者的 IgG、IgM 和 IgA 均明显高于 PN 组($P<0.05$)。结论 胆管癌患者术后实施 EN 和 PN 联合支持治疗较单独实施 PN 更有助于患者免疫功能的恢复。

【关键词】 胆管癌; 营养支持; 肠内营养; 肠外营养; 免疫功能

胆管癌恶性程度高,根治性手术切除是目前治疗胆管癌最常用的方法,也是获得长期生存的唯一机会。然而,胆管癌患者由于胆管梗阻、胆汁排泄及消化功能受损,术前大都存在不同程度的营养不良及免疫功能低下^[1-2]。因此,围手术期营养支持在胆管癌的综合治疗中具有重要意义。本研究通过前瞻性研究甘肃省人民医院 2014 年 11 月至 2017 年 6 月期间收治的拟行手术治疗的中下段胆管癌患者术后实施肠内营养(EN)或肠外营养(PN)支持治疗,观察其对患者术后免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 病例纳入和剔除标准

1.1.1 纳入标准 ① 患者能理解研究的目的和不良反应及知情同意;② 术前营养风险筛查(nutrition risk screening, NRS)按照欧洲肠外肠内营养学会 2002 推荐标准,存在营养不良风险($NRS \geq 3$ 分);③ 诊断为胆管中下段癌患者,合并或不合并梗阻性黄疸,拟行十二指肠切除或胆肠吻合术;④ 肝功能评估为 Child A 或 B 级;⑤ 均由同一手术医师团队完成;⑥ 经过治疗所有患者术前胆红素水平降至 $50 \sim 125 \mu\text{mol/L}$ 。

1.1.2 剔除标准 ① 无法配合完成相关调查或检查者;② 无法行根治性切除而行姑息性手术者;③ 术后不能执行规定的营养方式者;④ 合并肠梗阻或糖尿病者。

1.2 方法

采用前瞻性研究方法,按照纳入和剔除标准收集甘肃省人民医院 2014 年 11 月至 2017 年 6 月期间行手术治疗并术后实施营养支持治疗的中下段

DOI: 10.7507/1007-9424.201712061

基金项目:兰州市 2015 年科技发展指导性计划项目(2015-ZD-17);甘肃省人民医院内科研项目(项目编号:17GSSY6-9)

通信作者:杨晓军, Email: yangxjmd@aliyun.com

胆管癌患者,采用随机数字表法分为 PN+EN 联合治疗组(简称 PN+EN 组)及 PN 治疗组(简称 PN 组)2 组。

1.2.1 手术方式 均按常规行胰十二指肠切除术或胆肠吻合术。

1.2.2 营养支持方式 术后使用以代谢支持为基础的营养支持方式,按照 40 mL/(d·kg)液体量,术后第 1 天给予总能量 10 kcal/kg,术后第 2 天给予总能量 20 kcal/kg,术后第 3 天给予总能量 30 kcal/kg,以后每天能量供给 35 kcal/kg,具体的供给方式见表 1。PN+EN 组术中放置鼻肠管至胃肠吻合口(胰十二指肠切除术)或肠肠吻合口(胆肠吻合术)下 15 cm,术后第 2 天开始使用 EN(百普力,纽迪希亚公司),24 h 匀速滴注,直至术后第 6 天;EN 供给热量不足者,使用 PN 经中心静脉导管补充。PN 组按照上述能量供给总量,完全由 PN 经中心静脉导管供给,糖脂比 1:1,热氮比 150:1。

1.3 观察指标

① 细胞免疫:术前第 1 天(以下简称术前)、术后第 1、3 及 7 天检测并记录 2 组患者的细胞免疫功能,包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺。
② 体液免疫:术前、术后第 1、3 及 7 天检测并记录 2 组患者的体液免疫功能,包括 IgM、IgG 及 IgA。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析。计数资料以率表示,数据符合四格表 χ^2 检验条件者采用 χ^2 检验;计量资料均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,符合正态分布,2 组间比较采用重复测量方差分析,两两比较采用 *t* 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者术前基本资料比较

2014 年 11 月至 2017 年 6 月期间来甘肃省人民医院就诊的胆管癌患者 73 例,按照纳入标准及剔除标准进行筛选,符合纳入标准的患者有 56 例,其中男 33 例,女 23 例;年龄 47~72 岁、(60.21±7.58)岁。PN+EN 组 26 例,PN 组 30 例,2 组患者的性别、年龄及术前 NRS 评分、血清总胆红素水平、黄疸持续时间及行经皮肝胆管穿刺引流(PTCD)患者比例方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 2。

2.2 2 组患者术中资料及术后第 1 天 NRS 评分比较

2 组患者的手术方式、手术时间、术中出血量及术后第 1 天 NRS 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 PN 组和 PN+EN 组术后营养供给情况(kcal/kg)

组别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天
PN 组	10	20	30	35	35	35
PN+EN 组						
PN	10	10	10	5	0	0
EN	0	10	20	30	35	35

表 2 2 组患者术前资料比较

基本资料	PN+EN 组 (n=26)	PN 组 (n=30)	<i>t</i> 或 χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	59.08±7.64	58.90±7.42	0.222	0.439
性别(男/女, 例)	15/11	18/12	2.741	0.438
NRS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	4.08±0.78	4.03±0.78	1.298	0.741
血清总胆红素($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)	96.50±18.01	100.26±19.18	0.372	0.662
黄疸持续时间(d, $\bar{x}\pm s$)	18.96±8.89	21.26±9.16	0.849	0.404
PTCD(例)	11	16	1.137	0.332

表 3 2 组患者术中资料及术后第 1 天 NRS 评分比较

基本资料	PN+EN 组 (n=26)	PN 组 (n=30)	<i>t</i> 或 χ^2 值	<i>P</i> 值
手术方式(例)				
胰十二指肠切除术	12	20		
胆肠吻合术	14	10	0.190	0.891
手术时间(h, $\bar{x}\pm s$)	3.27±0.88	2.84±0.90	1.803	0.084
术中出血量(mL, $\bar{x}\pm s$)	476.00±187.71	524.00±169.61	0.891	0.382
术后第 1 天 NRS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	4.25±0.74	4.21±0.88	0.225	0.824

2.3 2 组患者细胞免疫的变化

① 同一组内不同时相间比较:在 PN+EN 组,与术前比较,CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺均于术后第 1 天下降($P<0.05$),第 3 天开始上升,到第 7 天时均高于术前($P<0.05$),CD8⁺变化不明显($P>0.05$)。在 PN 组,与术前比较,CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺均于术后第 1 天下降($P<0.05$),术后第 3 天时,CD3⁺和 CD8⁺继续下降,至第 7 天时上升,但仍低于术前($P<0.05$);CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺从第 3 天开始上升,至第 7 天时 CD4⁺/CD8⁺仍低于术前水平($P<0.05$)。② 2 组间同一时相点比较:2 组患者术前及术后第 1 天时的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和 CD4⁺/CD8⁺比较差异均无统计学意义($P>0.05$),术后第 3 天和术后第 7 天时 PN+EN 组患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和 CD4⁺/CD8⁺均明显高于 PN 组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者细胞免疫情况比较

指标	PN+EN 组 (n=26)	PN 组 (n=30)	t 值	P 值
CD3⁺				
术前	64.49±7.16	64.09±8.69	0.38	0.717
术后第 1 天	53.30±6.19	55.98±7.26	2.77	0.794
术后第 3 天	58.33±0.79	48.12±2.47	3.50	0.017
术后第 7 天	69.89±2.88	59.82±3.12	3.26	0.022
CD4⁺				
术前	38.46±2.34	39.07±3.46	0.16	0.880
术后第 1 天	24.04±3.55	23.99±1.74	0.01	0.989
术后第 3 天	32.87±2.81	26.80±1.80	0.01	0.035
术后第 7 天	47.09±3.27	36.05±2.74	2.86	0.020
CD8⁺				
术前	24.55±2.06	27.40±2.71	0.06	0.958
术后第 1 天	24.44±5.02	25.08±1.81	0.12	0.907
术后第 3 天	27.12±1.70	19.58±1.24	3.30	0.021
术后第 7 天	29.79±1.67	23.60±2.13	3.81	0.013
CD4⁺/CD8⁺				
术前	1.69±0.70	1.50±0.17	0.85	0.437
术后第 1 天	1.01±0.44	1.11±0.33	0.44	0.680
术后第 3 天	1.75±0.21	1.29±0.20	3.87	0.012
术后第 7 天	2.12±0.66	1.48±0.25	2.81	0.038

2.4 2 组患者体液免疫的比较

①同一组内不同时相间比较：在 PN+EN 组，与术前比较，IgG、IgA 和 IgM 术后第 1 天均下降 ($P<0.05$)，术后第 3 天开始逐渐上升，至术后第 7 天时明显高于术前 ($P<0.05$)；在 PN 组，与术前比较，术后第 1 天时 IgG、IgA 和 IgM 开始持续下降 ($P<0.05$)，至第 7 天时 IgA 和 IgM 略有升高，但仍低于术前 ($P<0.05$)。② 2 组间同一时相点比较：2 组患者术前及术后第 1 天的 IgG、IgM 和 IgA 比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，术后第 3 天和术后第 7 天时 PN+EN 组患者的 IgG、IgM 和 IgA 均明显高于 PN 组 ($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

消化系统的肿瘤多存在营养不良，有诸多研究^[3-5]发现，术后早期 EN 能改善患者的营养代谢，促进肝功能及胃肠道功能的早期恢复，能显著降低围手术期患者感染的发生率；同时在对 ICU 患者的研究^[5]发现，EN 对患者的免疫改善作用更强，患者并发症感染率更低，结果提示，EN 支持可能对机体的免疫功能具有调节作用。

人体免疫系统主要有细胞免疫和体液免疫，而

表 5 2 组患者体液免疫情况比较

指标	PN+EN 组 (n=26)	PN 组 (n=30)	t 值	P 值
IgG				
术前	11.02±3.55	11.28±2.46	0.11	0.91
术后第 1 天	9.43±3.68	10.48±2.28	0.45	0.67
术后第 3 天	13.04±3.94	9.74±2.26	2.80	0.03
术后第 7 天	13.74±3.73	9.26±2.75	2.68	0.04
IgM				
术前	1.01±0.40	1.20±0.14	0.05	0.97
术后第 1 天	0.83±0.15	0.84±0.16	0.03	0.97
术后第 3 天	1.20±0.14	0.80±0.17	3.17	0.03
术后第 7 天	1.66±0.18	0.94±0.17	3.91	0.01
IgA				
术前	2.27±0.65	2.37±0.53	0.44	0.68
术后第 1 天	1.98±0.66	2.13±0.63	0.57	0.59
术后第 3 天	2.37±0.44	1.99±0.51	2.85	0.04
术后第 7 天	2.88±0.30	2.25±0.57	2.87	0.04

其中肿瘤的免疫监视主要由细胞免疫承担。T 淋巴细胞作为其中主要的效应细胞之一，在肿瘤免疫中起着重要的作用。T 淋巴细胞分为 CD4⁺ 和 CD8⁺ 两种，其 CD4⁺/CD8⁺ 比值减低代表机体免疫力下降^[6]。CD4⁺ 细胞作为辅助性 T 淋巴细胞，在肿瘤的免疫监视中起重要作用。体液免疫是由体内抗体或者具有抗体活性的一类物质介导，IgG、IgM 及 IgA 属于非特异性抗体，是介导体液免疫的主要物质^[7]，同时体液免疫主要预防感染。术后给予 EN，能有效刺激机体免疫系统，快速提高外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 比值^[8]，同时增加血浆中免疫球蛋白水平^[9]。

目前，在消化系统肿瘤患者中术后使用营养支持在胃癌、结直肠癌、食管癌等肿瘤中的研究较多，如有研究^[4,7]对胃肠道患者进行研究发现，术后选择适当的营养支持方式，能提高患者的免疫功能，减少感染风险，降低术后并发症和死亡率；在食管癌患者的研究^[10]中发现，免疫增强型 EN 不仅能纠正营养不良，还能调节术后免疫功能的紊乱，增强 T 淋巴细胞抗肿瘤作用。这些研究多集中在 EN 对患者术前及术后营养状态的改善及肠屏障功能的维护方面，对机体免疫系统的影响报道较少。对于胆管癌，对其营养支持的研究较胃癌、结直肠癌等研究少，尤其是对其术后 EN 对机体免疫系统的影响报道就更少，因此，本研究对此进行了初步探讨。

胆管癌患者手术创伤多较大，而且术前大多数

存在梗阻性黄疸、肝功能不全,加之术前进食不足,可能导致免疫功能低下,肠黏膜屏障障碍,增加术后并发症及死亡率的发生^[11]。胆管癌合并梗阻性黄疸时,淋巴细胞总数下降,感染风险随之增高^[2],肠黏膜免疫功能明显减退^[12],肝脏网状内皮系统受损,不能有效清除血液中的细菌和内毒素^[13],更容易并发脓毒血症。在本研究中发现,胆管癌根治性手术后第3天开始,2组患者免疫学指标均在恢复,且PN+EN组患者的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgM及IgA水平均明显高于PN组,结合文献分析其原因这不仅与胆管癌术后胆管梗阻解除、胆汁参与肠肝循环及营养物质吸收均衡有关^[14],更与EN维护肠黏膜屏障、提高机体免疫功能密不可分^[15]。

总之,从本研究结果看,与单独使用PN支持相比,胆管癌患者术后早期使用PN支持配合EN,能促进机体免疫功能的恢复,不仅能提高患者体液免疫,同时增强机体的细胞免疫,但其在机体对肿瘤的免疫监视中的作用尚需更进一步的研究。

参考文献

- Kimura F, Miyazaki M, Suwa T, *et al.* Anti-inflammatory response in patients with obstructive jaundice caused by biliary malignancy. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16(4): 467-472.
- Ljungdahl M, Osterberg J, Ransjö U, *et al.* Inflammatory response in patients with malignant obstructive jaundice. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42(1): 94-102.
- 李满, 梅方超, 易斌, 等. 肝癌病人手术后早期肠内营养支持疗效的Meta分析. *肠外与肠内营养*, 2017, 24(1): 41-45.
- 王丹, 张丽莉, 程晓娜. 早期肠内营养或肠外营养治疗对胃癌根治术后患者免疫功能和营养状况的影响. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(5): 423-426.
- 王倩, 沈丽娟, 关云艳. 免疫型肠内营养支持对ICU重症患者的免疫功能及预后的影响分析. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(15): 71-73, 77.
- 刁红亮, 佟箫兵, 吴鹏, 等. 进展期胃癌术后早期肠内营养对免疫功能和肠功能恢复的影响. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(9): 156-157.
- Chuntrasakul C, Siltham S, Sarasombath S, *et al.* Comparison of an immunonutrition formula enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. *J Med Assoc Thai*, 2003, 86(6): 552-561.
- Zhou WC, Li YM, Zhang H, *et al.* Therapeutic effects of endoscopic therapy combined with enteral nutrition on acute severe biliary pancreatitis. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(19): 2993-2996.
- Zou XP, Chen M, Wei W, *et al.* Effects of enteral immunonutrition on the maintenance of gut barrier function and immune function in pigs with severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(5): 554-566.
- 何通, 胥波. 食管癌根治术后肠内免疫营养对抗肿瘤免疫应答、肠黏膜屏障功能的影响. *海南医学院学报*, 2017, 23(13): 1837-1840.
- Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*, 2005, (9 Suppl 2): S51-S63.
- 卢晓明. 阻塞性黄疸时肠粘膜免疫功能变化的实验研究. *中国普通外科杂志*, 1996, 5(2): 94-96.
- Bleier JL, Katz SC, Chaudhry UI, *et al.* Biliary obstruction selectively expands and activates liver myeloid dendritic cells. *J Immunol*, 2006, 176(12): 7189-7195.
- 汤靓, 周伟平. 梗阻性黄疸病理生理学改变. *中国实用外科杂志*, 2007, 27(10): 839-841.
- Stefanov CS, Boyadzhiev NP, Uchikov AP, *et al.* Enteral nutrition in sepsis patients. *Folia Med (Plovdiv)*, 2005, 47(1): 11-20.

收稿日期: 2017-12-17 修回日期: 2018-03-26

本文编辑: 李纓来/蒲素清