

• 临床研究 •

免疫强化胃肠外营养对肝癌术后患者机体细胞免疫状态的影响

秦 锴¹, 聂双发²

(1. 四川省都江堰市医疗中心外二科 611830; 2. 河北北方学院附属第一医院普外科, 河北张家口 075000)

摘要:目的 探讨添加免疫营养强化剂的胃肠外营养(PN)对肝癌术后患者细胞免疫功能的影响。方法 将纳入研究的对象随机分为 4 组, I 组单给予 PN, II 组给予含有精氨酸的 PN, III 组给予含有谷氨酰胺的 PN, IV 组给予含有精氨酸和谷氨酰胺的 PN, 检测手术前、后各组患者外周血中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平变化。另外选取 20 例行开腹胆囊切除的患者, 测定其入院淋巴细胞免疫功能水平作为正常参照组(对照组)。结果 肝癌患者 CD3⁺、CD4⁺ 的水平明显低于对照组, CD8⁺ 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); II、III、IV 组术后细胞免疫水平高于 I 组, IV 组术后细胞免疫水平明显高于 I、II、III 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 免疫营养强化剂的 PN 可以有效地提高机体的免疫水平, 联合精氨酸、谷氨酰胺的 PN 优于单用一种免疫制剂的 PN。

关键词: 胃肠外营养; 精氨酸; 谷氨酰胺; 肝肿瘤; 免疫

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.11.016

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)11-1079-02

The influence of the immunopotential's parenteral nutrition to parenteral nutrition the immune enhancement the state of cellular immunity of liver cancer patients after the operation

Qin Kai¹, Nie Shuangfa²

(1. The Second Surgery Department, the Dujiangyan Medical Center, Dujiangyan College, Sichuan 611830, China; 2. The General Surgery Department, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To explore the effect of the immune nutrition enhanced parenteral nutrition (PN) to the cellular immune function of the liver cancer patients after the operation. **Methods** The cases included in the study were randomly divided into four groups. Those in the first group were only given PN, group's II patients were given PN with arginine, group III's cases were given PN with glutamine, group IV was treated with PN containing arginine and glutamine. The levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ in peripheral blood were detected before and after the surgery. **Results** The levels of CD3⁺, CD4⁺ in the liver cancer group were significantly higher than those of the control group, CD8⁺ level was lower than the control group. Statistical analysis showed they had a statistically significance ($P < 0.05$); the level of cellular immunity in group II, III and IV was higher than that of group I after the operation, and the level of cellular immunity of group IV was significantly higher than the group I, II and III, all of which showed statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The immune nutrition enhance gastrointestinal nutrition can effectively improve the body's immune level, which has better effect when combined with arginine and glutamine than a single immune agent.

Key words: parenteral nutrition; arginine; glutamine; liver neoplasms; immununity

恶性肿瘤患者常伴有营养不良及免疫功能低下, 尤其晚期恶性肿瘤者更为明显^[1]。手术创伤、术后应激会加重免疫功能抑制, 导致术后并发症发生, 致手术治疗失败。肠外营养(PN)对于术后尤其长时间禁食者可有效改善机体营养状态, 但是对于机体免疫水平恢复作用不大。提出免疫营养的概念, 不但能改善肿瘤患者术后营养水平, 还可以增强机体免疫状态, 调节机体炎症反应, 改善预后。有研究证实免疫营养可以抑制肿瘤细胞的生长^[2]。目前, 临床上应用的免疫营养制剂有精氨酸、谷氨酰胺、 ω -3 脂肪酸等等, 常用的为精氨酸和谷氨酰胺。选取本院 2008 年 1 月至 2010 年 1 月收治的肝癌患者为研究对象, 术后给予含有免疫营养剂的 PN 治疗, 分析免疫营养对机体免疫状态的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取本院 2008 年 1 月至 2010 年 1 月收治的 80 例经 CT 及血清 AFP 检查以及肝脏活检穿刺证实为肝癌的患者为研究对象, 其中男 47 例, 女 33 例; 年龄 42~65 岁, 平均 48.3 岁。肿瘤部位: 左肝 34 例, 右肝 36 例, 肝中叶 10 例。手术方式: 左半肝切除 34 例, 右半肝切除 33 例, 右后叶切除 6

例, 肝中叶切除 7 例。纳入标准: 肝肾功能正常, 不伴有代谢性疾病以及感染性和肠道炎症性疾病; 术前 1 个月内未用过类固醇激素和免疫抑制剂; 无合并其他的恶性肿瘤疾病及无放、化疗史; 愿意纳入研究, 签署知情同意书。

1.2 研究方法 将纳入研究的对象随机分为 4 组, 每组 20 例, I 组单给予 PN, II 组给予含有精氨酸的 PN, III 组给予含有谷氨酰胺的 PN, IV 组给予含有精氨酸和谷氨酰胺的 PN。另外选取 20 例行开腹胆囊切除的患者, 测定其入院淋巴细胞免疫功能水平作为正常参照值(对照组)。纳入的 80 例肝癌患者术前临床资料具有可比性, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 营养液的配制及剂量 4 组患者均在全麻下行手术治疗, 术中经锁骨下静脉放置中心静脉导管, 作为术后 PN 的输注通道。术后第 1 天经留置导管给予 TPN, 共 6 d。补给能量按热量 $25 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 氮摄入量 $0.20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 每 100 mL 含蛋白质 5.6 g (含氮 1.1 g)、脂肪 2.8 g 计算。营养制剂为 10% 复方氨基酸(华瑞公司), 脂肪乳剂为 20% 脂肪乳(华瑞公司); 糖为 50%、10% 和 5% 葡萄糖溶液, 并补充足够维生素、电解质和微量元素。精氨酸为 L-Arg(上海生物化学制

药厂),Arg 为 25 g/d,谷氨酰胺(费森尤斯医药有限公司,奥地利)按 0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹。以上营养制剂均混合于 3 L 袋中,16 h 内输完。术前 1 天、术后第 7 天分别取患者外周空腹静脉血检查淋巴细胞免疫功能水平。

1.4 检测指标 采用抗体致敏的红细胞花环试验法(试剂盒由武汉生物制药提供)检测 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)。按说明书要求操作。

1.5 统计学处理 本研究数据均用 $\bar{x}\pm s$ 表示,所有统计都在 SPSS13.0 软件上进行。两两比较采用 *t* 检验,组间比较采用方差分析,统计结果以 *P* 值表示,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝癌患者细胞免疫状态与对照组比较 肝癌患者 CD3⁺、CD4⁺ 的水平明显低于对照组,差异有统计学意义(*P*<

0.05)。CD8⁺ 高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 手术前、后肝癌患者免疫功能的变化比较 II、III、IV 组术后细胞免疫水平高于 I 组,差异有统计学意义(*P*<0.05),IV 组术后细胞免疫水平明显高于 I、II、III 组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 1 肝癌患者细胞免疫状态与对照组比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
肝癌组	80	53.25±7.32	31.22±4.17	37.51±6.11
对照组	20	71.33±9.24	44.37±5.92	27.14±3.64
<i>t</i>		1.534	1.752	1.214
<i>P</i>		0.023	0.018	0.042

表 2 手术前、后肝癌患者免疫功能的变化比较

检测项 目	I组		II组		III组		IV组	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
CD3 ⁺	53.61±5.17	52.65±3.62 [#]	56.42±5.53	59.21±6.12* [#]	55.67±6.34	60.11±4.78*	54.97±6.55	69.44±7.32*
CD4 ⁺	25.78±4.01	24.72±3.97 [#]	24.37±3.26	28.24±4.27* [#]	25.44±3.24	29.63±4.15* [#]	26.35±3.69	38.82±5.33*
CD8 ⁺	33.26±4.75	34.37±5.12 [#]	34.48±5.23	30.22±4.07* [#]	35.77±5.31	30.41±3.24* [#]	36.26±3.95	24.31±4.02*

*:*P*<0.05,与 I 组术后比较;#: *P*<0.05,与 IV 组术后比较。

3 讨 论

恶性肿瘤患者机体处于免疫抑制状态,手术、放、化疗对于机体的免疫系统也具有一定的破坏作用^[3]。肿瘤的免疫反应主要表现为细胞免疫方面,T 淋巴细胞介导的细胞免疫发挥重要的作用^[4-5]。腹部恶性肿瘤手术后机体的免疫水平在 1 周以后处于最低,尤其是细胞免疫下降尤为明显,到 4~6 周以后才逐渐恢复到术前状态^[6-7]。有研究表明 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)是反映机体免疫水平敏感指标,CD3⁺、CD4⁺ 水平降低及 CD8⁺ 水平升高表明机体处于免疫抑制状态^[7]。本研究发现术前肝癌患者 CD3⁺、CD4⁺ 水平明显低于对照组,CD8⁺ 高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。表明肝癌患者术前细胞免疫水平低于非肿瘤组。遭受手术打击后,机体的免疫状态会更低,在这样低的免疫状态下对潜在的肿瘤发展不能起到有效的遏制作用。肝癌患者往往都合并有不同程度的肝硬化,肝硬化会加重免疫的抑制状态,因此,在围手术期采取提高免疫水平的方法很重要。

精氨酸是人体在高代谢状态下的一种氨基酸,具有正性免疫调节作用,能有效地促进自然杀伤(NK)细胞活化,并且还刺激 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞分泌细胞因子,从而达到免疫杀伤的效应^[8-9]。本研究结果显示加用精氨酸的 PN 患者细胞免疫水平高于单用 PN 的患者,差异有统计学意义(*P*<0.05),表明应用精氨酸后可以有效地提高机体的免疫水平。

谷氨酰胺是机体免疫细胞和肠道黏膜细胞的一种很重要的营养底物,具有促进肠道黏膜修复、淋巴细胞增殖、巨细胞分裂和分化增殖的作用,在调节免疫功能方面具有重要的意义^[10-11]。在机体高代谢状态时,机体对谷氨酰胺的需求明显增加,如果不外源性给予补充,机体就会缺乏该条件必需氨基酸,从而导致机体的免疫水平受到影响^[6,12]。本研究结果显示加用谷氨酰胺的 PN 患者细胞免疫水平高于单用 PN 的患者,

差异有统计学意义(*P*<0.05),表明给予补充外源性的谷氨酰胺后可以改善机体的免疫水平。

精氨酸和谷氨酰胺在辅助治疗肿瘤方面有一定的相通性,二者均可增强机体的细胞免疫功能,且有一定的协同效应,含有精氨酸 PN 可以增加肌肉中谷氨酰胺的水平^[13]。本研究结果显示,联合应用精氨酸、谷氨酰胺 PN 的患者术后免疫水平明显高于单用精氨酸、单用谷氨酰胺的 PN 患者,也明显高于单用 PN 的患者,差异有统计学意义(*P*<0.05),说明联合精氨酸和谷氨酰胺的 PN 优于单用一种免疫营养制剂的 PN。

免疫营养强化剂的 PN 可以有效地提高机体的免疫水平,能够逆转肝癌患者的免疫抑制状态,对抗肿瘤治疗有一定的辅助作用。此外,联合精氨酸、谷氨酰胺的 PN 优于单用一种免疫制剂的 PN。但对于联合更多的免疫营养制剂对机体免疫状态的影响情况,还有待于进一步的深入研究。

参考文献:

[1] 黎介寿. 肿瘤营养学的兴起及临床应用[J]. 肠外与肠内营养,2004,11(1):1-2.

[2] Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, et al. Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea[J]. Cytokine,2006,33(1):17-20.

[3] Hossain MZ, Latif SA, Uddin MM. Is sel31m creactive protein really a sensitive stress marker in bangladeshi people[J]. Mymensingh Med J,2005,14(1):16-18.

[4] Tsuei BJ, Bernard AC, Barksdale AR, et al. Supplemental enteral arginine is metabolized to ornithine in injury patients[J]. J Surg Res,2005,123(1):17-24.

[5] 刘新纯,张磊. 胃肠外营养添加精氨酸 (下转第 1083 页)

生“微转移”。因此,肠系膜上动脉的“骨骼化”以及肠系膜根部切除,完全游离腹腔动脉干和肠系膜上动脉,对于切除可能存在“微转移”的淋巴管和神经纤维极其重要,该区域结缔组织的清除可以保证手术切缘的阴性^[17]。作者认为乳头上方肿瘤以胃十二指肠切除为主,乳头下方肿瘤以十二指肠节段性切除为主,乳头周围肿瘤根据肿瘤生物学特性选择胰十二指肠切除或经十二指肠肿瘤局部切除,对于肿瘤扩散侵及邻近组织,可以选择扩大切除范围,本组 5 例已经浸润结肠,故联合切除了右半结肠。

如何早期诊断原发性十二指肠肿瘤,避免错过最有效治疗时机的关键在于提高对本病的认识。对大于 40 岁的患者出现体质量下降、贫血、不明原因的消化道出血或梗阻、无胆石症和胰头病变的阻塞性黄疸、不明原因的顽固性上腹痛时,均应想到本病的可能。上消化道钡餐和十二指肠镜检查由于简单、方便,易于被患者接受,且行肠镜检查还可取材送检提高诊断率,本组诊断率为 76.19%。故应作为该病筛选和诊断的首选检查方法。对十二指肠肿瘤的诊断应首选上消化道钡餐,了解有无十二指肠梗阻,争取使用上消化道内镜检查并取活检确诊;根据不同的肿瘤类型选择不同的手术方式,如疑为恶性肿瘤或是已证实为恶性肿瘤,则应按恶性肿瘤进行根治性切除,肠襟切除的范围宜大一些,特别是相应区域的肠系膜淋巴结应清除,才能提高术后疗效和远期生存期。

参考文献:

[1] 焦兴元,任建林. 消化系肿瘤学[M]. 北京:人民军医出版社,2004:152-157.
[2] 蔡成机. 原发性小肠肿瘤的诊断和外科治疗[J]. 医师进修杂志,1998,21(5):232-233.
[3] 严估祺,彭承宏,杨卫平,等. 十二指肠良性肿瘤的手术治疗[J]. 上海交通大学学报:医学版,2008,28(12):1575-1577.
[4] Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D, et al. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma [J]. Am J Surg, 2000, 179: 37-41.
[5] Rice DC, Bakaeen F, Farley DR, et al. Surgical manage-

ment of duodenal leiomyomas[J]. World J Stag, 2001, 25: 562-569.
[6] 金震东,刘枫. 内镜超声检查术在胃肠道疾病诊治方面的进展[J]. 中华医学超声杂志,2004,1(6):284-286.
[7] 苏壮志,李坤成. 十二指肠平滑肌瘤的影像学诊断[J]. 中国医学影像技术,1999,15(10):789-791.
[8] 张宗明,李刚,高原,等. 原发性十二指肠肿瘤诊治 8 例[J]. 世界华人消化杂志,2006,14(13):1330-1332.
[9] 胡智明,邹寿椿,赵大建. 原发性十二指肠良性肿瘤的诊断和外科治疗[J]. 中华胃肠外科杂志,2005,8(1):24-26.
[10] 吴斌,王文中,王崇文,等. 原发性十二指肠癌的诊断、治疗及预后[J]. 中华消化内镜杂志,2001,18(3):175-176.
[11] 闻英,巴明臣,卿三华,等. 原发性十二指肠肿瘤的诊断与治疗(附 82 例报道)[J]. 中国普通外科杂志,2004,13(7):840-842.
[12] 王炳煌. 原发性十二指肠肿瘤手术的术式选择[J]. 中华胃肠外科杂志,2003,6(2):213-215.
[13] 邵成浩,胡先贵,刘瑞,等. 十二指肠间质瘤的临床病理特点与外科治疗的研究[J]. 中华普通外科杂志,2006,21(6):703-706.
[14] Chong KC, Cheah WK, Lenzi JE, et al. Benign duodenal tumors [J]. Hepato Gastroenterology, 2000, 47 (35): 1298-1301.
[15] Tran KT, Smeenk HG, Van Eijck CH, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumours[J]. Ann Surg, 2004, 240: 738-740.
[16] 王婧,高继东,邵永孚. 原发性十二指肠癌的诊断与外科治疗[J]. 中华外科杂志,2003,41(1):30-32.
[17] 张怡杰,胡先贵,金钢,等. 合并肠系膜根部切除的扩大胰十二指肠切除术治疗胰腺及十二指肠恶性肿瘤[J]. 第二军医大学学报,2007,28(8):867-869.

(收稿日期:2010-11-22 修回日期:2011-01-02)

(上接第 1080 页)

对结直肠癌术后患者细胞免疫功能的影响[J]. 结直肠肛门外科,2007,13(4):216-220.
[6] Muller AJ, Scherle PA. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(8): 613-625.
[7] Daniel T, Alexander M, Hubbard WJ, et al. Nitric Oxide contributes to the development of a post-injury Th2 T-cell phenotype and immune dysfunction [J]. J Cell Physiol, 2006, 208(2): 418-427.
[8] 宋德余,刘防震,薛雅静,等. 含精氨酸的肠外营养对胃肠道肿瘤患者术后免疫功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2005, 12(3): 141-142.
[9] 薛平慧,刘君. 精氨酸强化的肠内营养对消化道肿瘤术后机体免疫及炎症反应的影响[J]. 临床外科杂志,2006,14(4):212-214.

[10] 夏强,陈鹏,刘俊,等. 围手术期谷氨酰胺强化全肠外营养对胃肠道肿瘤患者营养状况的影响[J]. 肠外与肠内营养,2006,13(4):219-220.
[11] 孙勇,孙曙光,王良喜,等. 谷氨酰胺强化的肠内营养减轻大鼠烧伤后肠道损伤的实验研究[J]. 重庆医学,2009,38(18):2342-2345.
[12] 陈思曾,林永全. 谷氨酰胺强化肠外营养支持对结肠癌老年患者术后并发症的影响[J]. 福建医科大学学报,2004,38(1):96-97.
[13] Decker D, Tolba R, Springer W, et al. Abdominal surgical interventions: local and systemic consequences for the immune system a prospective study on elective gastrointestinal surgery[J]. J Surg Res, 2005, 126(1): 12-18.

(收稿日期:2010-11-09 修回日期:2011-01-13)