

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.11.009

早期肠内免疫营养对食管癌根治术后近期生存质量及临床结局的影响*

徐延昭¹, 郭瑞霞², 张月峰¹, 温士旺¹, 吕会来¹, 朱永刚¹, 苏鹏¹, 田子强^{1△}

(河北医科大学第四医院:1. 胸五科;2. 放疗科, 石家庄 050011)

[摘要] **目的** 观察肠内免疫营养(EIN)对全腔镜食管癌根治术患者近期生存质量(QOL)及临床结局的影响。**方法** 选取 2015 年 5 月至 2016 年 11 月在该院确诊食管鳞状细胞癌并行全腔镜食管癌根治术的患者 110 例,分为 EIN 组($n=56$)和肠外营养组(PN 组, $n=54$)。EIN 组经空肠造口管给予肠内营养,PN 组经中心静脉给予肠外营养。观察两组术前及术后生存质量、术后首次肛门排气时间、术后拔除引流管时间、术后并发症例数、住院时间等。**结果** (1)术后 EIN 组全部功能项目得分均显著高于 PN 组($P<0.05$),症状项目得分显著低于 PN 组($P<0.05$)。(2)两组患者术后首次排气时间、术后拔除引流管时间、术后肺炎并发症例数及住院时间等相比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者吻合口瘘发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.621, P=0.431$)。(3)两组患者生存质量问卷评分(以总体健康状况为代表)与临床各指标(术后首次排气时间、拔管时间、住院时间)呈负相关($P=0.000$),其中 EIN 组相关系数绝对值高于 PN 组。**结论** 全腔镜食管癌根治术后早期应用 EIN 可提高患者的生存质量、改善患者的预后、促进患者的快速康复。

[关键词] 食管肿瘤;胸腔镜;腹腔镜;食管癌根治术;肠内免疫营养;生存质量;临床结局**[中图法分类号]** R735.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)11-1465-05

Effects of early enteral immunonutrition on short-term quality of life and clinical outcome in patients with totally endoscopic esophagectomy*

XU Yanzhao¹, GUO Ruixia², ZHANG Yuefeng¹, WEN Shiwang¹, LV Huilai¹,
ZHU Yonggang¹, SU Peng¹, TIAN Ziqiang^{1△}

(1. Department of Thoracic Surgery; 2. Department of Radiation Oncology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China)

[Abstract] **Objective** To analysis the short-term quality of life and clinical outcome of early enteral immunonutrition(EIN) used after operation in patients with totally endoscopic esophagectomy. **Methods** This randomized controlled trial enrolled 110 patients receiving totally endoscopic esophagectomy in department of thoracic surgery of the fourth hospital of Hebei medical university between May 2015 and November 2016. The patients were randomly divided into enteral immunonutrition group (EIN group, $n=56$) and parenteral nutrition group (PN group, $n=54$). The scale scores of quality of life, the time of first postoperative anal exhaust, the time of removal of drainage tube, the number of postoperative infections and the length of hospitalization were compared between the two groups before operation and after operation. **Results** (1) There were no significant differences in age, gender, education, marital status, tumor location, clinical stage, intraoperative bleeding between the two groups ($P>0.05$). (2) There were no significant differences in the quality of life before operation ($P>0.05$); All functional scale scores of EIN group were significantly higher than PN group ($P<0.05$), while the symptom scale score were significantly lower than PN group ($P<0.05$). (3) There were significant differences in the time of first postoperative anal exhaust, the time of removal of drainage tube, the number of postoperative pneumonia complications and the length of hospitalization in the two groups ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of anastomotic fistula between the two groups ($\chi^2=0.621, P=0.431$). (4) The scale scores of quality of life (the overall health status as the representative) had a negatively linear relationship with the clinical outcome ($P=0.000$), the absolute value of correlation coefficient in EIN group was higher than that in PN group. The higher score of the quality of life, the shorter time of the

postoperative anal exhaust, removal of drainage tube and the length of hospitalization. **Conclusion** Enteral immunonutrition can improve the quality of life, improve the prognosis and promote the rapid recovery of patients with totally endoscopic esophagectomy.

[Key words] esophageal cancer; thoracoscopy; laparoscopy; esophagectomy; enteral immunonutrition; quality of life; clinical outcome

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一,也是癌症中对生存质量影响最大的疾病之一^[1-2]。外科手术是食管癌的主要治疗手段,随着科技和社会的进步,人们对术后生存质量的要求也逐渐增高。腔镜技术在食管癌外科领域的应用使食管癌患者获益良多,与此同时,肠内营养的应用越来越受到广泛重视,它所具有的保护胃肠道功能的优势,也已得到广泛的认可。如果全腔镜食管癌根治术后的患者早期积极给予肠内免疫营养,生存质量必然会大幅度提高,术后并发症相对减少。目前国内对全腔镜食管癌根治术后患者生存质量的研究相对较少。本研究为前瞻性随机对照研究,通过对全腔镜食管癌根治术后的患者早期给予肠内免疫营养(EIN),观察 EIN 对其术后生存质量及临床结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 5 月至 2016 年 11 月在本院确诊为食管癌并行全腔镜食管癌根治术的患者,所有患者术前检查包括:血常规、尿常规、食管造影、电子胃镜或超声内镜、心电图、超声心动图、肺功能,同时行胸部联合腹部增强 CT、颈部 B 超检查判断肿瘤的大小、浸润深度、与周围组织的关系,淋巴结的位置及大小,以排除远处转移和食管肿瘤的明显外侵。纳入标准^[3]:(1)术前病理确诊为食管鳞状细胞癌者;(2)营养风险筛查 2002(NRS-2002)评分小于 3 分者;(3)无远处转移者;(4)临床分期 I~III 期者;(5)术前未行放、化疗者;(6)术前 2 周内未使用清蛋白和免疫增强剂者;(7)所有患者均为 R0 切除。排除标准:(1)严重心、肝、肺、肾功能不全;(2)先天性氨基酸代谢异常或其他代谢性和变态性疾病;(3)糖尿病和甲状腺功能疾病;(4)幽门梗阻或消化道梗阻。

1.2 全腔镜下食管癌根治术 两组患者进行同样的术前准备,禁食、禁饮 8 h。手术当日晨起留置胃管。所有病例均在全身麻醉下行全腔镜食管癌根治手术(胸腔镜腹腔镜联合食管癌根治颈部吻合术),两组术中均行空肠造口术,肠外营养组空肠造口管备用。手术操作均由同一组医师完成。术中发现肿瘤侵犯其他脏器无法根治切除或损伤肝脏、脾脏或胰腺的病例予以剔除。术前 30 min 预防性应用抗生素,术后应用自控式镇痛泵止痛 24 h,如患者疼痛难忍应用非甾体类抗炎药物,避免使用阿片类药物止痛(如曲马多等)。

1.3 营养支持 符合上述条件的患者共 110 例,其

中男 54 例,女 56 例。将入选患者(由随机软件 NDST 提取)分为 EIN 组($n=56$)和肠外营养(PN 组, $n=54$)。两组患者年龄、性别、教育程度、婚姻状况、肿瘤位置、临床分期、术中出血等方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究由本院伦理委员会审核通过,入组患者均签署知情同意书。两组患者给予相同的总热量,按非蛋白质热量 $104.65 \text{ kJ}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,EIN 组采用华瑞公司生产的瑞能,其每 100 mL 含热量 546 kJ、糖类 10.4 g、蛋白质 5.85 g、精氨酸(Arg)0.23 g、脂肪 7.2 g、 ω -3 多不饱和脂肪酸(PUFA)0.3 g、核苷酸 0.13 g、膳食纤维 1.3 g 及各种微量元素、矿物质和维生素等。在术后第 1 天 EIN 组经空肠造口管给予 5%葡萄糖 500 mL,术后第 2 天给予目标热量的 1/3,第 3 天给予 1/2,第 4 天全量补充 EN 液。应用全量营养液不足部分由静脉营养补充,肠内营养温度控制在 $38\sim 42\text{ }^{\circ}\text{C}$,采用输液泵匀速泵入。PN 组糖脂比为 1:1,热氮比为 $150 \text{ kcal}:1 \text{ g}$ 。氮源由复方氨基酸注射液提供,非蛋白质热量 30%~40%由 20%中长链脂肪乳剂供给,60%~70%由 10%葡萄糖和 5%葡萄糖供给,并加入水溶性维生素、脂溶性维生素、多种微量元素等补充维生素及微量元素等,经中心静脉进行营养支持。两组患者术后 7 d 行食管造影,无吻合口瘘后开始经口进流质食物。

表 1 两组患者一般资料比较

一般资料	EIN 组($n=56$)	PN 组($n=54$)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.29 \pm 2.73	58.94 \pm 3.11
男/女(n/n)	28/28	26/28
教育程度[$n(\%)$]		
大学及以上	12(21.4)	11(20.4)
高中以下	44(78.6)	43(79.6)
婚姻状况[$n(\%)$]		
有配偶	48(85.7)	49(90.7)
无配偶	8(14.3)	5(9.3)
术中出血($\bar{x}\pm s$,mL)	157.32 \pm 30.48	158.52 \pm 28.25
肿瘤位置[$n(\%)$]		
上段	16(28.6)	14(25.9)
中段	33(58.9)	29(53.7)
下段	7(12.5)	11(20.4)
临床分期[$n(\%)$]		

续表 1 两组患者一般资料比较

一般资料	EIN 组(n=56)	PN 组(n=54)
I	16(28.6)	14(25.9)
II a	18(32.1)	19(35.2)
II b	20(35.7)	17(31.5)
III	2(3.6)	4(7.4)

1.4 观察指标 (1)生存质量问卷调查:全部测试由受过专门培训的同一技术人员完成,包括欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)生活质量核心质量表标准问卷(QLQ-C30)与食管癌患者补充量表(QLQ-OES18)。评价患者治疗前和出院时的生活质量,评分标准范围为 0~100 分,功能性项目得分越高,症状性项目得分越低,表示患者生存质量越好。(2)临床指标:术后首次肛门排气时间、术后并发症发生情况(包括切口感染、吻合口瘘、肺部感染、心率失常等)、术后拔除胸腔引流管时间、住院时间。

1.5 统计学处理 所有数据应用 SPSS18.0 统计软件进行处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,生活质量评分与临床指标之间的相关性采用 Spearman 等级相关性分析法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者术前、术后生存质量比较 两组患者术前各功能项目和症状项目得分差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。术后 EIN 组全部功能项目得分均显著高于 PN 组(均 $P < 0.05$),症状项目得分显著低于 PN 组(均 $P < 0.05$),见表 2、表 3。

2.3 两组患者临床指标比较 (1)术后首次排气时间:EIN 组早于 PN 组,差异有统计学意义($t = 10.075, P = 0.000$)。(2)术后拔除引流管时间:EIN 组早于 PN 组,差异有统计学意义($t = 9.968, P = 0.000$)。(3)术后出现并发症例数:吻合口瘘 8 例(此 8 例吻合口瘘患者均术后第 7 天行食管造影证实,经保守治疗后痊愈出院),其中 EIN 组 3 例,PN 组 5 例,两组吻合口瘘发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.621, P = 0.431$);肺炎 25 例,EIN 组 8 例,PN 组 17 例,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.629, P = 0.0031$);其他并发症 EIN 组 4 例(心律失常 3 例、脓胸 1 例),PN 组 7 例(心律失常 2 例、脓胸 2 例、乳糜胸 1 例、泌尿系感染 2 例),两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.035, P = 0.309$)。(4)住院时间:EIN 组与 PN 组相比,住院时间明显缩短,差异有统计学意义($t = 10.224, P = 0.000$),见表 4。

表 2 两组患者治疗前后生存质量问卷调查(QLQ-C30)得分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	总体健康状况		躯体功能		情感功能		社会功能	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
EIN 组	56	74.80±5.64	54.82±5.21	66.52±5.78	53.84±6.18	80.73±9.16	73.27±5.17	54.16±5.89	34.86±5.45
PN 组	54	75.59±5.25	43.11±6.19	67.63±6.50	43.98±5.73	80.50±8.86	64.74±7.58	54.15±5.80	21.06±5.04
t		0.759	10.756	0.949	8.665	0.135	6.916	0.672	0.528
P		0.449	0.000	0.345	0.000	0.893	0.000	0.991	0.000

续表 2 两组患者治疗前后生存质量问卷调查(QLQ-C30)得分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	认知功能		角色功能		疲劳		恶心、呕吐	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
EIN 组	56	61.68±4.26	54.63±4.89	56.43±8.38	45.29±8.03	34.86±5.45	31.89±5.79	20.00±4.93	21.70±4.23
PN 组	54	61.93±4.17	41.83±4.13	57.81±8.58	29.94±4.99	33.54±6.24	41.83±4.13	19.41±5.04	29.83±4.82
t		0.308	14.778	0.857	11.978	1.183	10.320	0.624	9.420
P		0.759	0.000	0.394	0.000	0.239	0.000	0.534	0.000

续表 2 两组患者治疗前后生存质量问卷调查(QLQ-C30)得分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	疼痛		失眠		呼吸困难		食欲下降	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
EIN 组	56	31.86±5.76	34.86±5.45	41.57±4.19	43.95±5.63	44.41±5.86	54.93±5.11	42.66±4.53	45.45±3.54
PN 组	54	31.91±5.90	41.56±3.89	41.98±3.98	57.81±8.58	42.56±4.45	61.78±4.07	42.33±4.01	54.63±4.99
t		0.045	7.398	0.526	10.054	1.864	7.760	0.400	11.171
P		0.964	0.000	0.600	0.000	0.065	0.000	0.690	0.000

续表 2 两组患者治疗前后生存质量问卷调查(QLQ-C30)得分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	便秘		腹泻		经济困难	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
EIN 组	56	43.45±3.96	48.25±3.61	35.45±5.16	43.18±3.04	44.56±5.72	53.88±5.70
PN 组	54	43.22±4.03	57.28±7.19	34.50±5.05	46.61±3.06	44.85±5.13	57.87±8.50
t		0.294	8.368	0.971	5.900	0.322	2.904
P		0.769	0.000	0.334	0.000	0.748	0.004

表 3 两组患者治疗前后生存质量问卷调查(QLQ-OES18)得分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	吞咽困难		进食		反流		疼痛		咽口水	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
EIN 组	56	47.79±2.78	53.55±2.88	40.77±3.55	44.48±3.13	42.29±3.95	53.96±5.86	32.04±5.45	35.18±5.62	44.88±5.51	52.95±3.14
PN 组	54	48.56±3.08	59.37±5.81	41.61±4.23	46.56±2.87	42.69±2.48	57.43±8.09	33.93±5.33	42.57±3.66	45.52±4.73	55.50±3.84
t		1.376	6.690	1.134	3.614	0.632	2.577	1.836	8.142	0.656	3.823
P		0.172	0.000	0.259	0.000	0.529	0.000	0.069	0.000	0.513	0.000

续表 3 两组患者治疗前后生存质量问卷调查(QLQ-OES18)得分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	梗阻		口干		食欲减退		咳嗽		言语	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
EIN 组	56	44.63±5.65	51.98±4.53	41.50±3.48	46.79±2.09	43.77±5.33	45.70±5.25	42.59±3.59	52.98±4.52	33.52±5.48	35.30±5.16
PN 组	54	44.96±5.03	54.52±5.54	42.11±3.24	53.69±4.41	43.70±5.70	54.22±5.97	42.46±3.60	56.85±3.98	35.28±4.76	40.33±3.75
t		0.331	2.634	0.953	10.545	0.061	7.959	0.184	4.761	1.795	5.835
P		0.741	0.000	0.343	0.000	0.951	0.000	0.854	0.000	0.075	0.000

表 4 两组患者术后首次排气时间、拔管时间、感染并发症例数、住院时间比较

组别	n	首次排气时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	拔管时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	感染并发症[n(%)]			住院时间 ($\bar{x} \pm s, d$)
				吻合口瘘	肺炎	其他	
EIN 组	56	2.25±0.70	4.02±0.84	3(5.4)	8(14.3)	4(7.1)	11.82±1.38
PN 组	54	4.02±1.11	5.83±1.06	5(9.3)	17(31.5)	7(13.0)	14.61±1.49
t/ χ^2		10.075	9.968	0.621	4.629	1.035	10.224
P		0.000	0.000	0.431	0.031	0.309	0.000

2.4 相关性分析 两组患者生存质量问卷评分(以总体健康状况为代表)与临床各指标(术后首次排气时间、拔管时间、住院时间)呈负相关性(均 $P = 0.000$),其中 EIN 组相关系数绝对值高于 PN 组,即生存质量评分越高,术后排气时间、拔管时间及住院时间越短,见表 5。

表 5 两组患者生存质量评分与术后首次排气时间、拔管时间、住院时间相关性分析(r 值)

组别	n	总体健康状况与 首次排气时间	总体健康状况与 拔管时间	总体健康状况与 住院时间
EIN 组	56	0.902	0.919	0.960
PN 组	54	0.867	0.733	0.740

3 讨论

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一,以胸中下段部位居多,外科手术是食管癌的主要治疗手段^[4]。随着外科技术与围术期管理水平的进步,食管癌手术由传统开胸逐渐向微创化发展,与传统开胸手术相比,微创食管癌切除手术具有创伤小、术中出血少、淋巴结清扫彻底、术后疼痛轻、5 年生存率高等优点^[5-7]。但术后并发症(包括吻合口瘘、肺部感染、喉返神经损伤、营养不良等)仍然是威胁患者生命与生存质量的主要因素。与此同时,食管癌患者因为对病情的担忧以及手术方面的恐惧,在临床上常伴有不同程度的心理问题,容易导致术后生存质量下降。有研究发现经过手术的食管癌患者,其术后生存质量明显降低^[8],甚至延续到术后 6 个月^[9]。

目前,肠内营养的重要性已经得到共识,只要肠功能存在,就应当早期应用肠内营养^[10-13]。EIN 制剂瑞能配方中富含免疫增强剂精氨酸、 ω -3 PUFA 和抗氧化维生素 A、C、E 等营养物质。有研究证实,精氨酸能活化巨噬细胞的抗肿瘤细胞毒效应,刺激多种激素分泌,增加胸腺的自主信号转导,促进 T 淋巴细胞增殖和释放,增强巨噬细胞的吞噬能力和自然杀伤细胞(NK)对肿瘤细胞的溶解作用^[14-15]。其含 ω -3 PUFA 高达 0.3 g /100 mL,不仅在肿瘤的预防、发生中有着重要的抑制作用,而且对肿瘤细胞生长和改善其对化疗药物的敏感性均有一定作用^[16]。

由 EORTC 编制的癌症患者 EORTC QLQ-C30 是欧洲的癌症量表,是适用于各类癌症患者的标准问卷,已广泛应用于多种癌症的研究,其信度、效度得到了广泛的验证^[17-18]。其子量表 QLQ-OES18 专门用于评估食管癌患者的生活质量,是一种补充于核心量表使用的食管癌特异性及与治疗相关的补充模式表,包含测定食管癌相关症状及治疗不良反应的 18 个条目,而且已在欧美部分国家使用^[19-20]。国内学者也逐渐引入该量表,并被验证是可靠的、有效的、敏感的,可共同应用于临床评估食管癌患者的生活质量^[21]。从理论上讲,患者术后快速恢复体力和胃肠道功能可以改善患者的生存质量。本研究采用 EORTC-QLQ-C30 及 QLQ-OES18 对食管癌患者手术前后的生存质量进行评价,结果显示由于 EIN 应用,患者的体力得到快速恢复,患者在功能项目得分高于 PN 组,症状项目得分低于 PN 组,显示 EIN 组的生存质量优于 PN 组。

本研究结果亦显示 EIN 组术后肛门排气时间及引流管拔除时间明显早于 PN 组,肺炎并发症及住院时间明显少于 PN 组,进一步佐证了 EIN 能改善患者的预后,促进患者的快速康复。在本研究中,EIN 组发生吻合口瘘例数少于 PN 组,但二者比较差异无统计学意义,可能与样本量少、外科技术、个体差异等有关。同时本研究将生存质量量表与临床结局进行相关性分析,得出二者有较高的相关性,且 EIN 组的相关系数绝对值高于 PN 组,即 EIN 组生存质量越高,术后排气时间及拔管时间越早,肺炎并发症越少,住院时间越短。

综上所述,腔镜食管癌根治术后患者早期应用 EIN 安全、可行、有效,能提高患者的近期生存质量、改善患者的预后、促进患者的快速康复。只要根据患者的耐受情况,制订合适的肠内营养序贯疗法,在规范的 NST 团队协作管理下,将会使更多行此类手术的患者受益。但本研究存在样本量较少、随访时间短等不足,本课题组后续将进一步扩大样本量,进行长

期大样本随访分析加以佐证。

参考文献

- [1] 卫生部卫生统计信息中心,全国肿瘤防治研究办公室. 中国恶性肿瘤危险因素研究[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2003:235.
- [2] 任国琴,苏纯音,薛永生,等. 食管癌患者生存质量的研究现状[J]. 中华护理杂志,2008,43(2):161-163.
- [3] 赫捷. 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌规范化诊治指南[M]. 2 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2013:99-107.
- [4] 毛友生,赫捷,薛奇,等. 全国食管癌规范化诊治推广之路[J]. 中华胃肠外科杂志,2013,16(9):801-804.
- [5] BLOM R L, KLINKENBIJL J H, HOLLMANN M W, et al. Results of the introduction of a minimally invasive esophagectomy program in a tertiary referral center[J]. J Thorac Dis, 2012, 4(5):467-473.
- [6] 张裔良,马飞龙,马晓,等. 常规吻合器行全腔镜 Ivor-Lewis 食管癌根治术的安全性和近期疗效[J]. 中华胸心血管外科杂志,2013,29(11):641-643.
- [7] 袁勇,胡杨,陈龙奇,等. 分层吻合在胸腹腔镜食管癌切除术后的应用[J]. 中华胸心血管外科杂志,2016,32(8):470-473.
- [8] 何吉,尤振兵,田文泽,等. 食管癌患者术后早期肠内营养对术后近期生存质量的影响[J]. 中华全科医师杂志,2014,13(9):780-782.
- [9] VIKLUND P, WENGSTRFIM Y, ROUVELAS I, et al. Quality of life and persisting symptoms after oesophageal cancer surgery[J]. Eur J Cancer, 2006(42):1407-1414.
- [10] CODNER P A. Enteral nutrition in the critically ill patient[J]. Surg Clin North Am, 2012, 92(6):1485-1501.
- [11] 盛玉,李梅,姜斌,等. 婴幼儿先天性胆总管囊肿术后早期肠内营养与肠外营养[J]. 中华临床营养杂志,2016,24(6):209-214.
- [12] OSLAND E, YUNUS R, KHAN S, et al. Early enteral nutrition with in 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis[J]. J Gastrointest Surg, 2009, 13(6):1163-1165.
- [13] 成红刚,丁连安,牛冬光,等. 上消化道重建术后早期肠内营养临床有效性研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2010, 13(12):967-969.
- [14] KAZUHIKO F, KUDSK K A. Nutrition and gut immunity[J]. Surg Clin North Am, 2011, 91(4):55-77.
- [15] BEIER H R, BRANDSTRUP B. Influence of postoperative enteral nutrition on cellular immunity. A random double-blinded placebo controlled clinical trial[J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27(4):513-520.
- [16] XU Y S, LI Z. Immunonutrition in surgical patients[J]. Surgical Therapy, 2009, 10(8):771-777.
- [17] VIKLUND P, LINDBLAD M, LAGERGREN J. Influence of surgery related factors on quality(下转第 1474 页)

体对干细胞转录因子(Sox2, Oct4, Nanog)、CD44、Met 原癌基因及二肽基肽酶-4 均有不同程度的影响。本研究中, Notch3 和 CD133 在 CRC 组织中均高表达, 相关性分析显示, 二者在结直肠腺癌组织中的表达呈明显正相关关系($r=0.478, P=0.000$), 提示 Notch3 和 CD133 基因之间也许存在某种关联, Notch3 信号通路是否通过对 CSCs 的调控而影响 CRC 的发生、发展, 值得进一步研究。

综上所述, Notch3、DLL1、CD133 的异常表达参与了 CRC 的发生、发展过程, 了解 Notch3、DLL1、CD133 蛋白的表达情况, 对于评估 CRC 的发展及预后具有重要意义。Notch3 与 CD133 的表达存在正相关关系, 提示 CRC 的形成可能是由于 Notch 信号通路对 CSCs 的调控失调所致, 进一步深入研究对阐明 CRC 的发生机制及靶向治疗具有重要意义。

参考文献

- [1] GRIZZI F, CELESTI G, BASSO G, et al. Tumor budding as a potential histopathological biomarker in colorectal cancer: hype or hope? [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(45):6532-6536.
- [2] 顾晋. 结直肠癌规范外科治疗的问题与对策[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(6):441-444.
- [3] WOLFF A C, HAMMOND M E, HICKS D G, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(31):3997-4013.
- [4] 杨军, 康安静, 苏宝山, 等. 免疫组织化学检测结果判读进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(20):3699-3703.
- [5] SERAFIN V, PERSANO L, MOSERLE L, et al. Notch3 signalling promotes tumour growth in colorectal cancer [J]. J Pathol, 2011, 224(4):448-460.
- [6] FURUKAWA S, KAWASAKI Y, MIYAMOTO M, et al. The miR-1-NOTCH3-Asef pathway is important for colorectal tumor cell migration[J]. PLoS One, 2013, 8(11):e80609.
- [7] WANG X W, XI X Q, WU J, et al. MicroRNA-206 atten-

uates tumor proliferation and migration involving the downregulation of NOTCH3 in colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2015, 33(3):1402-1410.

- [8] YANAI H, NAKAMURA K, HIJIOKA S, et al. Dlk-1, a cell surface antigen on foetal hepatic stem/progenitor cells, is expressed in hepatocellular, colon, pancreas and breast carcinomas at a high frequency [J]. J Biochem, 2010, 148(1):85-92.
- [9] 赵小芳. DAPT 对结肠癌细胞株 HT-29 中 Notch4、DLL1 及 ALDH1 的影响[D]. 遵义:遵义医学院, 2015.
- [10] NOSRATI A, NAGHSHVAR F, MALEKI I, et al. Cancer stem cells CD133 and CD24 in colorectal cancers in Northern Iran [J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2016, 9(2):132-139.
- [11] SILINSKY J, GRIMES C, DRISCOLL T, et al. CD133⁺ and CXCR4⁺ colon cancer cells as a marker for lymph node metastasis[J]. J Surg Res, 2013, 185(1):113-118.
- [12] HONG I, HONG S W, CHANG Y G, et al. Expression of the cancer stem cell markers CD44 and CD133 in colorectal cancer: an immunohistochemical staining analysis[J]. Ann Coloproctol, 2015, 31(3):84-91.
- [13] FAN X, MATSUI W, KHAKI L, et al. Notch pathway inhibition depletes stem-like cells and blocks engraftment in embryonal brain tumors[J]. Cancer Res, 2006, 66(15):7445-7452.
- [14] HIRSCH D, BARKER N, MCNEIL N, et al. LGR5 positivity defines stem-like cells in colorectal cancer[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(4):849-858.
- [15] PASTO A, SERAFIN V, PILOTTO G, et al. NOTCH3 signaling regulates MUSASHI-1 expression in metastatic colorectal cancer cells[J]. Cancer Res, 2014, 74(7):2106-2118.
- [16] APOSTOLOU P, TOLOUDI M, IOANNOU E, et al. Study of the interaction among Notch pathway receptors, correlation with stemness, as well as their interaction with CD44, dipeptidyl peptidase-IV, hepatocyte growth factor receptor and the SETMAR transferase, in colon cancer stem cells [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2013, 33(6):353-358.

(收稿日期:2017-12-24 修回日期:2018-02-11)

(上接第 1469 页)

- of life after esophageal or cardia cancer resection [J]. World J Surg, 2005, 29(7):841-848.
- [18] STRAATMAN J, JOOSGTEN P J, TERWEE C B, et al. Systematic review of patient-reported outcome measures in the surgical treatment of patients with esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2015, 3(3):163-164.
- [19] BLAZEBY J M, CONROY T, HAMMERLID E, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer[J]. Eur

J Cancer, 2003, 39(10):1384-1394.

- [20] LAGERGREN P, JOHAR A M, LAGERGREN J. Validation of the reflux scale in the European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-OES18 [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(5):1097-1103.
- [21] 李惠霞, 杨华, 朗文静, 等. 量表 EORTC QLQ-OES 18 在中国食管癌患者中的有效性验证 [J]. 重庆医学, 2016, 45(21):2969-2972.

(收稿日期:2017-12-22 修回日期:2018-02-09)