

- 5 Xing EP, Yang GY, Wang LD, Shi ST, Yang CS. Loss of heterozygosity of the Rb gene correlates with pRb protein expression and associates with p53 alteration in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:1231-1240
- 6 Xing EP, Nie Y, Song Y, Yang GY, Cai YC, Wang LD, Yang CS. Mechanisms of inactivation of p14^{ARF}, p15^{INK4b} and p16^{INK4a} genes in human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:2704-2713
- 7 Cai YC, Yang GY, Nie Y, Wang LD, Zhao X, Song YL, Seril DN, Liao J, Xing EP, Yang CS. Molecular alteration of p73 in human esophageal squamous cell carcinoma: loss of heterozygosity occurs frequently; loss of imprinting and elevation of p73 expression may be related to defective p53. *Carcinogenesis* 2000;21:683-689
- 8 Mawrin C, Kirches E, Boltze C, Dietzmann K, Roessner A, Schneider-Stock R. Immunohistochemical and molecular analysis of p53, RB, and PTEN in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Virchows Arch* 2002;440:610-615
- 9 Gregorc V, Darwish S, Ludovini V, Pistola L, De Angelis V, Mihaylova Z, Bellezza G, Sidoni A, Cavaliere A, Bucciarelli E, Massaro G, Tonato M. The clinical relevance of Bcl-2, Rb and p53 expression in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;42:275-281
- 10 Cordon-Cardo C. P53 and RB: simple interesting correlates or tumor markers of critical predictive nature? *J Clin Oncol* 2004; 22:975-977
- 11 Wang LD, Yue WB, Zhou Y, Feng CW, Liu B, Zhou Q, Jia YY, Zheng S, Gao SS, Xie XJ, Fan ZM, Niou HM, Zhuang ZH, Yang CS, Bai YM, Qi YJ. Endoscopic screening and determination of p53 and proliferating cell nuclear antigen in esophageal multistage carcinogenesis: a comparative study between high- and low-risk populations in Henan, northern China. *Dis Esophagus* 2002;15:80-84
- 12 靳玉兰, 张伟, 刘伯齐, 王洪平, 韩志楷, 韩双廷, 曲平, 李莱, 丁镇伟, 林培中. 食管癌前病变及原位癌组织中 Ki67、p53、iNOS 的异常表达. *中华肿瘤杂志* 2001;23:129-131
- 13 Mandard AM, Hainaut P, Hollstein M. Genetic steps in the development of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Mutat Res* 2000;462:335-342
- 14 王立东, 刘宾, 郑树. 林州居民食管癌 p53 基因突变谱分析与不同地区食管癌和其他类型肿瘤的比较. *中华流行病学杂志* 2003; 24:202-205
- 15 王立东, 邹建湘, 洪钧言, 周琦, Deng CJ, Xie DW, Capasso H. 食管癌患者 O⁶-烷基鸟嘌呤-DNA 烷基转移酶基因多态性研究. *华人消化杂志* 1998;6:560-563
- 16 Wang LD, Zheng S, Liu B, Zhou JX, Li YJ, Li JX. CYP1A1, GSTs and mEH polymorphisms and susceptibility to esophageal carcinoma: study of population from a high-incidence area in north China. *World J Gastroenterol* 2003;9:1394-1397

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

肠内营养对胃癌术后近期的免疫和营养状况的影响

卢晓明, 牛彦锋, 王国斌, 陈道达

卢晓明, 牛彦锋, 王国斌, 陈道达, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普外科 湖北省武汉市 430022
项目负责人: 卢晓明. 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普外科. lxming62@eyou.com
电话: 027-83691466
收稿日期: 2004-05-27 接受日期: 2004-06-29

摘要

目的: 比较早期肠内与肠外营养对胃癌术后免疫和营养状况的影响。

方法: 胃癌72例分为肠内营养(EN)组26例, 肠外营养(PN)组26例及对照组(常规补液)组20例。术后24 h开始肠内或肠外营养, 检测术前和术后9 d 营养和免疫指标, 并观察术后严重并发症及肠功能的恢复。

结果: EN 和 PN 组术后 BW, PA, Alb, IgG, IgM 及 IgA 均显著高于对照组($t=2.14-9.33$, $P=0.000-0.038$, <0.05), 而 EN 组与 PN 组间差异无显著性; EN 和 PN 组术后 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 均显著高于对照组($t=3.07-8.60$, $P=0.000-0.004$, <0.01), 且 EN 组术后 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 亦显著高于 PN 组($t=2.04-2.58$, $P=0.013-0.046$, <0.05); EN 组胃肠功能恢复时间明显短于 PN 组和对照组($t=13.03-13.30$, $P=0.000$, <0.001)。

结论: 早期肠内营养可明显改善胃癌术后近期的营养和免疫状况, 在术后细胞免疫和肠功能恢复方面明显优于肠外营养。

卢晓明, 牛彦锋, 王国斌, 陈道达. 肠内营养对胃癌术后近期的免疫和营养状况的影响. *世界华人消化杂志* 2004;12(9):2225-2227

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2225.asp>

0 引言

近年来随着肠内营养制剂和设施的发展完善, 对肿瘤患者施行围手术期肠内营养(enteral nutrition, EN)支持得到广泛开展, 已证实对恶性肿瘤患者常见营养不良的改善及降低术后并发症方面起到积极作用, 而对肿瘤患者常伴的免疫机能下降以及手术造成的再度免疫抑制方面的研究结果不一。我们对胃癌患者早期肠内、肠外营养(parenteral nutrition, PN)后机体免疫和营养指标检测, 分析不同营养方式对胃癌患者术后免疫和营养状况的影响如下。

1 材料和方法

1.1 材料 我科2002/2003年间进展期胃癌根治性手术72

表1 胃癌术后营养相关性指标的变化(mean±SD)

项目	对照组(<i>n</i> = 20)		肠外组(<i>n</i> = 26)		肠内组(<i>n</i> = 26)	
	术前	术后9 d	术前	术后9 d	术前	术后9 d
BW (kg)	57.8±5.0	54.8±5.0	56.8±5.1	58.5±5.2 ^a	57.3±5.5	58.2±5.5 ^a
PA (mg/L)	244.0±16	257.0±17	239.0±21	280.0±24 ^b	236.0±15	275.0±17 ^b
Alb (g/L)	34.5±1.9	32.7±1.9	33.8±2.6	35.3±1.5 ^b	34.2±1.9	35.7±1.4 ^b
TP (g/L)	66.1±3.5	65.4±3.4	65.2±4.1	65.9±4.0	64.9±3.3	65.2±3.3

^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01 vs 对照组.

表2 胃癌术后患者免疫球蛋白及T细胞亚群的变化(mean±SD)

项目	对照组(<i>n</i> = 20)		肠外组(<i>n</i> = 26)		肠内组(<i>n</i> = 26)	
	术前	术后9 d	术前	术后9 d	术前	术后9 d
IgG (g/L)	12.72±1.10	10.87±1.11	12.56±1.23	13.30±0.69 ^b	12.76±1.31	13.49±0.92 ^b
IgM (g/L)	1.20±0.17	1.14±0.16	1.28±0.18	1.32±0.17 ^b	1.25±0.24	1.30±0.21 ^b
IgA (g/L)	2.18±0.19	2.06±0.18	2.25±0.19	2.56±0.19 ^b	2.23±0.14	2.52±0.16 ^b
CD3 ⁺ (%)	50.60±4.58	44.75±3.23	50.50±4.79	49.04±4.30 ^b	50.92±6.30	50.46±5.71 ^b
CD4 ⁺ (%)	35.65±3.31	32.95±3.36	35.19±3.69	39.15±3.63 ^b	35.92±3.65	41.69±3.46 ^{ab}
CD8 ⁺ (%)	20.35±2.41	21.20±2.29	21.00±3.15	20.81±2.93	21.23±2.98	19.58±2.76
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.79±0.38	1.59±0.31	1.74±0.43	1.94±0.43 ^{ab}	1.74±0.39	2.19±0.45 ^{ab}

^a*P* < 0.05 vs 肠外组; ^b*P* < 0.01 vs 对照组.

例,分为肠内营养组(EN组)26例,肠外营养组(PN组)26例及对照(常规补液)组.三组患者在年龄、性别、手术方式、术前营养及免疫指标方面无显著差异,并排除重要脏器功能损害或代谢性及内分泌疾病患者.

1.2 方法 肠内组术后24 h通过术中放置空肠造口管输注华瑞制药公司的肠内营养乳剂瑞素(Fresubin),热量125.52 kJ/(kg·d),氮摄入量0.2 g/(kg·d).初始速度为20 mL/h,逐日增加30 mL/h,最大滴速110 mL/h,瑞素入量达到1 000–1 500 mL/d后维持,据患者情况可调整滴速及入量或给营养液加温,不足液体由葡萄糖盐水补充.肠外组术后24 h通过周围静脉输注200–300 g/L英脱利匹特(Intralipid),热量和氮量同肠内组,85 g/L乐凡命提供氮源,并加入水乐维他和安达美提供维生素及微量元素,不足液量补充葡萄糖盐水.对照组未予营养支持,常规输液治疗,肠蠕动功能恢复后逐渐过渡饮食.观察治疗期间患者有无呕吐、腹胀、腹痛、发热等症状,确定肠梗阻、肠痿、腹腔和肺部感染等并发症的情况,记录肛门排气时间.术前1 d,术后9 d采集空腹外周静脉血,检测前白蛋白(PA)、白蛋白(Alb)、总蛋白(TP)和体质量(BW).APAAP法测定T淋巴细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺比);免疫散射比浊法测定免疫球蛋白(IgG, IgM, IgA).计量资料用均数±标准差表示,采用ANOVA分析和*t*检验;计数资料采用 χ^2 分析, *P* < 0.05为检验水准.

2 结果

肠内组及肠外组均无急性肠梗阻、腹腔感染、肠痿等

严重并发症发生;对照组腹腔感染1例,肺部感染2例,肠痿1例.肠内、肠外与对照组比较,并发症的发生率差异有显著性(*P* < 0.05).肛门排气时间肠内组为(57.9±4.0)h,与肠外组(73.9±4.8)h和对照组(74.8±4.6)h比较均明显缩短(*P* < 0.001),而后两组间差异无显著性(*P* > 0.05).

2.1 营养指标 术前BW, PA, Alb和TP水平3组无明显差异,术后对照组BW, PA, Alb和TP下降,而肠内组与肠外组上升,对照组与肠内组或肠外组比较, BW(*P* < 0.05)、PA(*P* < 0.01)与Alb(*P* < 0.01)差异均有显著性,而TP的差异无显著性(*P* > 0.05).肠内与肠外组间差异均无显著性(*P* > 0.05,表1).

2.2 免疫指标 术前全部免疫指标3组间无明显差异.术后肠内组与肠外组IgG, IgM, IgA上升,而对照组下降,前两组IgG, IgM, IgA均明显高于对照组(*P* < 0.01),营养组之间差异无显著性.对照组术后CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺比值均较术前下降,而CD8⁺比例上升;肠内组与肠外组术后CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺比值较术前上升,而CD3⁺, CD8⁺比例略下降;肠内组或肠外组术后CD3⁺(*P* < 0.001, *P* < 0.01), CD4⁺(*P* < 0.01), CD4⁺/CD8⁺(*P* < 0.01)均明显高于对照组, CD8⁺比例低于对照组,而差异无显著性(*P* > 0.05);肠内组CD4⁺(*P* < 0.05), CD4⁺/CD8⁺(*P* < 0.05)均显著高于肠外组,而CD3⁺, CD8⁺的差异无统计学意义(*P* > 0.05,表2).

3 讨论

近年来,对肿瘤患者实施肠内及肠外营养支持的观念日益受到重视.恶性肿瘤患者营养不良的发生率高达

40–80%，尤以食管癌、胃癌、胰腺癌等营养不良发生率最高。营养不良使手术并发症及死亡率增加，抗肿瘤治疗耐受性下降。本研究非营养支持组的并发症发生率20%，明显高于营养支持组($P < 0.05$)，且感染性并发症占75%，而肠内及肠外组均无严重并发症发生。Bozzetti *et al*^[1]研究317例胃肠道肿瘤患者的并发症结果肠内组(34%)明显低于肠外组(49%)，与本研究的差异考虑为我们入选对象排除重要脏器功能损害或代谢及内分泌疾病的影响，且仅考虑严重并发症及样本量有关。以往许多研究得出肠内营养的感染性并发症低于肠外，推测为肠内营养可保护肠黏膜屏障完整性，防止肠腔内正常菌群移位引起内源性感染，但目前肠外营养引起细菌移位的证据仅限于大鼠模型，而在人体仍存在分歧^[2–3]。有学者对术前PN和EN患者取术中小肠黏膜观察形态及肠系膜淋巴结查找细菌，发现肠黏膜形态和细菌阳性的淋巴结数目并无差异，因此EN降低术后感染的机制有待更深入研究^[4–5]。本研究显示早期肠内营养的胃肠功能恢复明显早于肠外及非营养支持患者($P < 0.01$)，营养支持的患者在营养改善上明显优于常规补液，BW，PA和Alb均高于术前且与常规补液间差异显著，TP虽有增加但无显著性，这与以往的研究相一致^[6–8]。

目前肠内、肠外营养对胃肠道恶性肿瘤术后近期免疫状态的作用观点不同^[9–10]。本研究显示短期的EN或PN均能增高血浆免疫球蛋白IgG，IgM，IgA水平，说明体液免疫恢复与早期营养支持密切相关，但EN对体液免疫的改善并不优于PN，均明显优越于常规补液。胃癌术后短期EN或PN支持患者的CD4⁺，CD4⁺/CD8⁺均上升而CD3⁺，CD8⁺略下降，与对照组相比CD3⁺，CD4⁺，CD4⁺/CD8⁺均明显增高。说明营养支持明显改善细胞免疫状况，尤其是CD4⁺辅助性T细胞。本研究还发现接受EN患者的CD4⁺，CD4⁺/CD8⁺比例明显高于PN患者($P < 0.05$)，提示胃癌术后EN比PN更有利于免疫状况的恢复。机体免疫功能尤其细胞免疫已成为抑制术后癌细胞转移、残留复发及评估预后的独立因子，因此胃癌术后予EN比PN有更积极的意义。EN改善免疫的机制不甚清楚，推测与肠道为机体最大的免疫器官密切相关。近年来对肠内营养液的组成上有新的认识，补充了一些营养素，诸如精氨酸、谷氨酰胺、 ω -3脂肪酸、核苷等，这些有利于损伤后机体上

调免疫反应、控制炎症反应、改善氮平衡和蛋白质合成^[11–15]。应用于肿瘤患者的免疫营养支持逐渐受到重视，既可改善营养、免疫及生活质量的目的，又能延长肿瘤患者的生存时间，当然这些仍需要大宗病例的临床应用及长期观察来验证。

4 参考文献

- 1 Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Post-operative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;358:1487-1492
- 2 Scolapio JS. A review of the trends in the use of enteral and parenteral nutrition support. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:403-407
- 3 Zhao G, Wang CY, Wang F, Xiong JX. Clinical study on nutrition support in patients with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:2105-2108
- 4 Lipman TO. Grains or veins: is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:167-182
- 5 Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;74:534-542
- 6 Hu QG, Zheng QC. The influence of enteral nutrition in postoperative patients with poor liver function. *World J Gastroenterol* 2003;9:843-846
- 7 Soop M, Carlson G, Hopkinson J, Clarke S, Thorell A, Nygren J, Ljunqvist O. Metabolic effects of postoperative enteral nutrition in an enhanced-recovery protocol after colorectal surgery. *Clin Nutr* 2003;22(Suppl 1):S76
- 8 Jiang XH, Li N, Li JS. Intestinal permeability in patients after surgical trauma and effect of enteral nutrition versus parenteral nutrition. *World J Gastroenterol* 2003;9:1878-1880
- 9 Huckleberry Y. Nutritional support and the surgical patient. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:671-682
- 10 Ward N. Nutrition support to patients undergoing gastrointestinal surgery. *Nutr J* 2003;2:18
- 11 Chen QP. Enteral nutrition and acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2001;7:185-192
- 12 Jiang ZM, Gu ZY, Chen FL, Wang XR, Li ZJ, Xu Y, Li R. The role of immune enhanced enteral nutrition on plasma amino acid, gut permeability and clinical outcome (a randomized, double blind, controlled, multi-center clinical trial with 120 cases). *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2001;23:515-518
- 13 Wu GH, Zhang YW, Wu ZH. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2001;7:357-362
- 14 Dominionioni L, Rovera F, Pericelli A, Imperatori A. The rationale of early enteral nutrition. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2003;74(Suppl 2):41-44
- 15 He YC, Cao J, Chen JW, Pan DY, Zhou YK. Influence of methionine/valine-depleted enteral nutrition on nuclear acid and protein metabolism in tumor-bearing rats. *World J Gastroenterol* 2003;9:771-774