

文章编号:1005-6947(2007)09-0912-03

· 简要论著 ·

术后免疫营养支持对胃肠道肿瘤患者的影响

王曙逢¹, 车向明¹, 樊林¹, 李国威²

(西安交通大学医学院 1. 第一附属医院 普通外科, 陕西 西安 710061; 2. 第二附属医院 普通外科, 陕西 西安 710004)

摘要:为探讨以谷氨酰胺为底物的免疫营养支持对胃肠道肿瘤患者围术期蛋白质代谢和免疫功能的影响。笔者将60例胃肠道恶性肿瘤患者随机分为治疗组和对照组, 每组30例。两组均予等氮等热量[104.5~125.4kJ/(kg·d)]营养支持; 对照组给予一般的肠外营养(PN)支持, 治疗组给予谷氨酰胺为底物的肠外免疫营养支持。两组患者均于术前、术后营养支持7d后检测清蛋白(ALB)、前清蛋白(PAB)和转铁蛋白(TRF)以及IgG, IgA和IgM和T淋巴细胞亚群CD3, CD4, CD8。结果示, 治疗组免疫营养支持7d后ALB, PAB和TRF均明显上升($P < 0.05$), 而对照组ALB, PAB和TRF与支持前比较差异无显著性($P > 0.05$), 治疗组PAB的增加值明显高于对照组($P < 0.05$); IgA, IgG和IgM均高于营养支持前和对照组($P < 0.05$), T淋巴细胞亚群CD4百分比和CD4/CD8值均高于营养支持前和对照组($P < 0.05$)。提示: 以谷氨酰胺为底物的肠外免疫营养支持可促进胃肠道肿瘤患者围术期蛋白质合成和细胞免疫、体液免疫功能的改善。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(9): 912-914]

关键词: 胃肠肿瘤; 谷氨酰胺; 胃肠外营养; 免疫; 围手术期

中图分类号: R 735.2-3; R 154 **文献标识码:** B

胃肠道肿瘤患者术前存在不同程度的蛋白质-热量营养不良, 在接受根治手术后, 过度的应激反应使机体分解代谢明显高于合成代谢, 体内大量蛋白质被分解消耗, 呈现严重的负氮平衡, 而加重术前已存在的营养不良, 进而引起免疫功能抑制, 肠道细菌移位, 感染几率增加。合理

的营养支持和免疫功能的改善有利于患者迅速恢复。免疫营养支持是近年提倡的新型支持模式。谷氨酰胺作为免疫营养支持的底物, 具有促进机体蛋白质合成、维持正常肠黏膜屏障的功能。而普通的肠外营养支持(PN)尚不能有效地改善术后机体免疫功能抑制。本研究采用前瞻性随机对照的临床设计, 对存在中等应激程度以上胃肠道肿瘤患者术后行以谷氨酰胺为底物的免疫营养支持, 探讨其对患者术后免疫功能和蛋白质合成是否有调节作用。

收稿日期: 2007-05-15; **修订日期:** 2007-09-10。

作者简介: 王曙逢, 男, 陕西扶风人, 西安交大医学院第一附属医院主治医师, 主要从事胃肠外科基础与临床方面的研究。

通讯作者: 王曙逢 E-mail: dawn@mail.xjtu.edu.cn

度为影响预后的独立因素。笔者主张对未分化型、浸润至黏膜下层伴有淋巴结转移的患者, 行根治性胃次全切除D₁⁺根治术式是合理的。本病的早期发现、早期诊断和治疗是提高生存率的关键。临床医师对40岁以下的青年应予以足够重视, 特别是对有家族史和消化系统症状者宜行胃镜检查, 常规活检。

参考文献:

[1] La IR, Lee WJ, Chen CN, et al. Gastric cancer in the young[J]. Hepato Gastric Enterology, 1997, 44(10): 1641-1645.
[2] 安泽武, 王茹. 青年人胃癌53例临床分析[J]. 中国普通外科杂志, 2003, 12(1): 55-57.
[3] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma-2nd English edition. Gastric Cancer, 1998, 1(1): 10-24.

[4] Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients[J]. Am Surg Oncol, 2000, 7(5): 346-351.
[5] Ramos-Dela, Medin A, Salgado-Nesme N, Torres-Villalobos G, et al. Clinicopathologic characteristics of gastric cancer in a young patients population[J]. Gastrointest Surg, 2004, 8(3): 240-224.
[6] 荣维洪, 吴健雄, 邵永孚. 72例早期胃癌的诊断、治疗和预后分析[J]. 中华普通外科杂志, 2005; 20(12): 760-764.
[7] 杨维良, 张新晨, 张东伟, 等. 35岁以下胃癌患者380例临床分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2004, 7(5): 357-359.
[8] Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(8): 775-784.
[9] Ojsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, et al. Characterization of signet ring cell carcinoma of the stomach [J]. Surg Oncol, 1998, 67(4): 216-220.

1 临床资料

1.1 一般资料

选择胃肠道恶性肿瘤患者 60 例,其中男 32 例,女 28 例;年龄 35 ~ 62 岁。所有对象符合下述入选标准:经胃镜或纤维结肠镜活检病理证实为胃癌(22 例)、结肠癌或直肠癌患者(38 例);均有手术指征且能行手术切除者;同意进入试验并能配合试验者。排除对象:存在严重心、肺、肝、肾功能障碍者,合并神经和精神系统疾病不能配合试验者,正在或近期内使用糖皮质激素者,存在内分泌或代谢性疾病者,术前未接受过放疗或化疗。随机将患者分为治疗组和对照组各 30 例。所有患者接受胃肠道肿瘤根治性切除手术,术后存在短暂营养摄取障碍。两组患者的年龄、性别、手术方式差异无显著性。

1.2 营养支持方法

待术后内环境稳定,自术后 2 ~ 8d 给予所有患者等氮等热量肠外营养支持(PN)。PN 配方:对照组标准 PN 热量为 104.5 ~ 125.4 kJ/kg,非蛋白热量由葡萄糖和脂肪乳提供,比例为(1~2):1。氮源由 8.5% 氨基酸提供[1.5g/(kg·d)];治疗组给予以谷氨酰胺为底物的肠外免疫营养支持,氮源由力太[L-丙氨酰-L-谷氨酰 0.4g/(kg·d)]和 8.5% 氨基酸[1.1g/(kg·d)]提供,非蛋白热量:氮=(120~150):1。两组均按糖:胰岛素=8:1 加入胰岛素以及安达美、水乐维他、维他利匹特,并维持水和电解质平衡。PN 液均在无菌环境配置,采用 3 升袋全营养混合液由外周静脉输注。两组营养支持持续时间相同。

1.3 观察指标

两组患者均于术前、术后营养支持 7d 后采外周静脉血,检测以下指标:(1)营养指标包括清蛋白(ALB)、前清蛋白(PAB)和转铁蛋白(TRF);(2)免疫功能指标包括酶联免疫法检测的免疫球蛋白 IgG, IgA 和 IgM 浓度,流式细胞仪测定的 T 淋巴细胞亚群 CD3, CD4 和 CD8 百分比。

1.4 统计学处理

所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。数据资料采用 SPSS10.0 软件作统计分析处理。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 营养指标的变化

治疗组免疫营养支持 7d 后 ALB, PAB 和 TRF 均明显上升($P < 0.05$)。对照组 ALB, PAB 和 TRF 与支持前差异无显著性($P > 0.05$);PAB 增加值治疗组明显高于对照组($P < 0.05$),TRF 增加值两组无显著差异($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 两组血清清蛋白、前清蛋白和转铁蛋白的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALB(g/L)	PAB(g/L)	TRF(g/L)
对照组	30			
PN 前		32.3 ± 5.35	0.21 ± 0.07	1.53 ± 0.50
PN 后		34.7 ± 4.18	0.24 ± 0.05	1.58 ± 0.30
治疗组	30			
PN 前		33.0 ± 6.22	0.21 ± 0.06	1.37 ± 0.20
PN 后		37.6 ± 5.16 ¹⁾	0.27 ± 0.05 ^{1),2)}	1.66 ± 0.60 ¹⁾

注:1)与同组 PN 前比较 $P < 0.05$;2)与对照组 PN 后比较 $P < 0.05$

2.2 免疫功能指标的变化

治疗组行免疫营养支持 7d 后,体液免疫指标 IgA, IgG 和 IgM 均高于营养支持前和对照组($P < 0.05$)(表 2),治疗组 T 淋巴细胞亚群 CD4 百分比和 CD4/CD8 值均高于营养支持前和对照组($P < 0.05$)(表 3)。

表 2 两组血清免疫球蛋白变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
对照组	30			
PN 前		2.44 ± 0.31	8.29 ± 1.15	1.31 ± 0.21
PN 后		2.61 ± 0.37	8.09 ± 1.18	1.42 ± 0.23
治疗组	30			
PN 前		2.41 ± 0.40	8.26 ± 1.88	1.33 ± 0.15
PN 后		2.85 ± 0.39 ^{1),2)}	9.50 ± 1.37 ^{1),2)}	1.66 ± 0.14 ^{1),2)}

注:1)与同组 PN 前比较 $P < 0.05$;2)与对照组 PN 后比较 $P < 0.05$

表 3 两组 T 淋巴细胞亚群的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3(%)	CD4(%)	CD4/CD8(%)
对照组	30			
PN 前		48.20 ± 3.73	36.21 ± 5.75	1.54 ± 0.11
PN 后		47.50 ± 2.14	35.11 ± 5.30	1.38 ± 0.13
治疗组	30			
PN 前		48.70 ± 3.61	35.06 ± 6.21	1.49 ± 0.17
PN 后		51.30 ± 3.15	46.20 ± 6.05 ^{1),2)}	1.73 ± 0.15 ^{1),2)}

注:1)与同组 PN 前比较 $P < 0.05$;2)与对照组 PN 后比较 $P < 0.05$

3 讨论

由于肿瘤的慢性消耗、消化功能的减低,加上术前肠道准备进食少以及洗胃、灌肠等因素,胃肠道肿瘤患者营养不良的发生率可高达40%~70%^[1],同时并存免疫功能低下。术后机体处于高分解状态,更加重了营养不良和免疫功能低下^[2]。所以术后的营养支持尤为必要。普通的PN可在一定程度上补充足够的营养底物,缓解营养不良的持续加重。然而,由于应激状态下出现的胰岛素抵抗易引起高血糖及糖耐量下降,长期PN造成的肠黏膜及肠相关淋巴组织萎缩、肠黏膜屏障功能损害,故普通的PN尚不能有效地纠正手术创伤后机体免疫功能抑制。因此,现代临床营养支持的内涵已经超越了以往仅提供热量、恢复正氮平衡的范畴,而是通过代谢调理和免疫功能调节,发挥药理学营养的作用。近年来的研究表明,一些营养底物如精氨酸、谷氨酰胺、核苷酸及 ω -3脂肪酸不仅能防治营养缺乏,而且能以特定方式刺激免疫细胞增强应答功能,维持正常适度的免疫反应,调控细胞因子的产生和释放,减轻有害的或过度的炎症反应,维持肠黏膜屏障功能等;此即为免疫营养支持理论^[3]。

谷氨酰胺是人体内一种条件必需氨基酸,作为重要的底物参与许多重要的新陈代谢过程,如氮的转运,蛋白质、核酸的合成及糖异生等。它是快速增殖和细胞分化的主要能源物质,能促进上皮再生。临床及实验研究发现,创伤、感染等应激状态下机体利用谷氨酰胺明显增加,其在体内被大量消耗,使血和肌肉中谷氨酰胺浓度明显下降^[4-5],导致快速增殖的巨噬细胞、淋巴细胞和肠上皮细胞功能明显受抑,并伴随着免疫功能抑制。因此在病理状态下若提供足够的外源性谷氨酰胺将有助于维持和恢复机体内谷氨酰胺水平,增加氮储备刺激蛋白质合成,抑制蛋白质分解改善氮平衡;并可显著降低肠黏膜的通透性、维护肠道黏膜屏障的完整,增强肠道免疫功能,减少细菌易位,防止肠源性感染的发生。

本研究比较了补充谷氨酰胺的免疫营养与标准PN对外科应激患者的免疫功能的影响。结果显示:谷氨酰胺强化的免疫营养组(治疗组)患者的免疫球蛋白远较对照组为高。提示含谷氨酰胺的PN能改善应激患者的体液免疫功能。正常

情况下,T淋巴细胞亚群中CD4和CD8处于相对稳定的平衡状态,CD4/CD8的值可作为衡量机体免疫抑制程度的重要指标。本研究显示:治疗组患者的CD4细胞亚群,CD4/CD8值均明显高于对照组。提示含谷氨酰胺的PN能改善和增强机体的细胞免疫功能。免疫细胞与其他快速增殖的细胞(如肠黏膜上皮细胞)一样,需要大量谷氨酰胺用于核酸的合成,低水平的谷氨酰胺将会导致免疫抑制。谷氨酰胺是T淋巴细胞复制和功能依赖的最佳物质^[6]。因此,补充外源性谷氨酰胺维持其血浆浓度有利于调节机体的免疫功能^[7]。对于术后维持肿瘤免疫和改善患者转归有重要意义。另外,本研究还显示免疫营养支持组较之对照组术后ALB,PAB明显增加。说明免疫营养支持有利于蛋白质合成,改善应激患者的氮平衡。

应激状态下出现的免疫抑制与低血浆浓度的谷氨酰胺相关。本研究提示以谷氨酰胺为底物的免疫营养支持能通过增加胃肠道肿瘤患者围手术期血浆中谷氨酰胺浓度,改善机体的体液免疫,细胞免疫功能和蛋白质代谢,对患者的术后恢复具有积极意义。

参考文献:

- [1] Gallardo JM, Calanas A, Delgado E, *et al.* Obstruction in patients with colorectal cancer increases morbidity and mortality in association with altered nutritional status [J]. *Nutr Cancer*, 2005, 53(2):169-176.
- [2] 唐朝晖,胡启元,夏穗生. 术后早期营养支持对胃肠道肿瘤病人营养状况和免疫的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2001, 10(3):269-272.
- [3] Grimble RF. Immunonutrition [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2005, 21(2):216-222.
- [4] De Urbina JJ, Jorquera F, Culebras JM, *et al.* Effects of parenteral nutrition supplemented with alanyl-glutamine on nutrition status in rats [J]. *JPEN Parenter Enteral Nutr*, 2005, 29(4):262-265.
- [5] Wischmeyer PE. Clinical applications of L-glutamine: past, present, and future [J]. *Nutr Clin Pract*, 2003, 18(5):377-385.
- [6] Peng X, Yan H, You Z, *et al.* Clinical and protein metabolic efficacy of glutamine granules supplemented enteral nutrition in severely burned patients [J]. *Burns*, 2005, 31(3):342-346.
- [7] Coeffier M, Dechelotte P. The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome [J]. *Nutr Rev*, 2005, 63(2):65-69.