



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.015
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4072.shtml

· 临床研究 ·

晚期胃癌恶性腹水患者腹腔热灌注化疗期间应用不同营养支持的效果比较

阮强, 崔书中, 吴印兵, 唐鸿生, 屠以诺, 方志远

(广州医科大学附属肿瘤医院 肝胆外科, 广东 广州 510095)

摘要

目的: 探讨不同营养支持方法在晚期胃癌恶性腹水患者腹腔热灌注化疗(HIPEC)期间的应用效果。
方法: 将符合标准的40例患者按照随机对照原则分为肠外营养组(PN组)和肠外联合肠内营养组(PN+EN组), 每组20例, PN组患者行HIPEC同时PN支持, PN+EN组患者行HIPEC同时PN+EN支持。比较两组患者治疗前后营养指标、免疫学指标的变化、不良反应的发生情况以及胃肠道功能恢复时间、住院时间及治疗费用。

结果: 两组患者治疗前的营养指标和免疫学指标比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组治疗后4、7d的营养指标与免疫学指标均较治疗前降低, 部分指标第7天有恢复趋势, PN组与PN+EN组各项营养指标的变化水平无明显差异(均 $P>0.05$), 但PN+EN治疗后7d的各项免疫学指标恢复程度均明显优于PN组(均 $P<0.05$); PN+EN组胃肠功能恢复时间、住院时间均较PN组明显缩短(均 $P<0.05$), 治疗相关费用明显低于PN组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 晚期胃癌患者HIPEC期间应用肠外联合肠内营养有助于改善患者免疫功能, 促进肠道早日恢复, 节约医疗成本。
[中国普通外科杂志, 2014, 23(10):1385-1389]

关键词

胃肿瘤; 化学疗法, 肿瘤, 局部灌注; 营养支持
中图分类号: R735.2

Efficacy comparison of different nutritional support regimens during hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for patients with advanced gastric cancer and malignant ascites

RUAN Qiang, CUI Shuzhong, WU Yinbing, TANG Hongsheng, TU Yi'nuo, FANG Zhiyuan

(Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China)

Corresponding author: CUI Shuzhong, Email: cuishuzhong@126.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the efficacy of different nutritional support regimens used during hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) for patients with advanced gastric cancer and malignant ascites.

Methods: Forty eligible patients were randomly designated to parenteral nutrition group (PN group) and

基金项目: 广州医科大学博士启动基金资助项目(2012C66)。

收稿日期: 2014-03-10; 修订日期: 2014-09-14。

作者简介: 阮强, 广州医科大学附属肿瘤医院硕士研究生, 主要从事腹部肿瘤临床与基础方面的研究。

通信作者: 崔书中, Email: cuishuzhong@126.com

parenteral nutrition plus enteral nutrition group (PN+EN group), with 20 cases in each group. Patients in PN group underwent HIPEC with simultaneous PN support and those in PN+EN group underwent HIPEC with simultaneous PN+EN support. The alterations in nutritional and immunological parameters before and after treatment, incidence of adverse reactions, time to gastrointestinal function recovery, length of hospital stay and treatment-related costs between the two groups were compared.

Results: The nutritional and immunological parameters showed no significant difference between the two groups before treatment (all $P>0.05$). In both groups, the nutritional and immunological parameters were decreased at 4 and 7 d after treatment compared with the values before treatment, some of which showed a recovery trend in 7 d. The alteration levels in each nutritional parameter showed no obvious difference between the two groups (all $P>0.05$), but the recovery levels in all immunological parameters at 7 d after treatment in PN+EN group were significantly better than those in PN group (all $P<0.05$). Further, the time to bowel function recovery and length of hospital stay were shortened, and the treatment-related cost was reduced in PN+EN group compared with PN group (all $P<0.05$). No statistical difference was observed in incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion: During HIPEC for patients with advanced gastric cancer and malignant ascites, the PN plus EN support can help improve the immune function and promote the gastrointestinal recovery of the patients, and save medical cost.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(10):1385–1389]

KEYWORDS Stomach Neoplasms; Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion; Nutritional Support

CLC number: R735.2

胃癌是临床常见的恶性肿瘤之一，在亚洲的发病率很高，尽管诊断和治疗技术不断改善，晚期胃癌的预后仍很差，生存率极低^[1-2]，部分患者常合并恶性腹水，生活质量较差。研究^[3]表明腹腔热灌注化疗（HIPEC）在治疗胃癌腹膜种植转移及其并发的恶性腹水方面具有独特的疗效，HIPEC期间需要营养支持治疗。本研究通过分析营养支持治疗期间各项指标及临床结局的变化，对肠外营养（PN）、肠外联合肠内营养（PN+EN）进行比较，以探讨合适有效的营养方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例资料来源于广州医科大学附属肿瘤医院腹部肿瘤外科 2012 年 6 月—2014 年 6 月收治的

40 例 IV 期胃癌患者。病例纳入标准：(1) 有既往病理检查结果，入院前已明确胃癌诊断；(2) 影像资料提示有腹腔种植转移和腹水；(3) 入院后未行二次减瘤手术，仅行 B 超引导下 HIPEC；(4) 主观综合性营养评估法（SGA）^[4] 评估有营养不良表现：良好（A 级）、轻、中度营养不良（B 级）、重度营养不良（C 级）；(5) HIPEC 期间未接受全身静脉化疗、放疗及免疫治疗。排除标准：(1) 有胃潴留或肠梗阻者；(2) 伴随有感染、免疫、代谢及内分泌疾病者；(3) 有肝转移或肝功能异常者；(4) 心肺功能有障碍者。按照随机对照原则将所有患者分为肠外营养组（20 例）和肠外联合肠内营养组（20 例），两组患者在性别、年龄、体质量、SGA、腹水量、营养、免疫指标方面均无统计学差异（均 $P>0.05$ ）（表 1）。

表 1 两组患者的一般资料比较

Table 1 Comparison of the general data between the two groups of patients

| 组别 | 性别 (男/女) | 年龄 (岁) | 体质量 (kg) | SGA (B 级/C 级) | 腹水量 (mL) |
|------------|----------|---------------|--------------|---------------|-------------------|
| PN 组 | 13/7 | 55.80 ± 9.59 | 57.65 ± 9.90 | 16/4 | 1 450.00 ± 941.72 |
| PN+EN 组 | 10/10 | 59.45 ± 10.47 | 54.03 ± 5.33 | 18/2 | 1 335.00 ± 951.05 |
| t/χ^2 | 0.921 | 1.150 | 1.441 | 0.784 | 0.384 |
| P | 0.337 | 0.257 | 0.160 | 0.376 | 0.703 |

1.2 方法

1.2.1 B超引导下腹腔置管+HIPEC 40例纳入研究的患者均在手术室内完成B超引导下腹腔置管+HIPEC,麻醉方式为静脉基础麻醉+局麻,采用B超引导下穿刺置管,B超定位后借助腹腔镜Trocar分别在腹腔4个象限各放置1条专用引流管,连接引流管和灌注管道组件后开启HIPEC治疗仪(BR-TRG-I型)。治疗参数:温度43℃,时间60min,循环流速400mL/min。灌注液为生理盐水3000~4000mL+顺铂和(或)5-氟尿嘧啶,患者本身的腹水也可作为灌注液,灌注结束将灌注液放出,每次可多放出腹水500~1000mL。HIPEC疗程为3次,治疗间隔时间为48h(一般第1、3、5天灌注,第2、4、6、7天观察),第2、3次灌注时不需麻醉或仅给予少量镇静药物,灌注组件与引流管连接即可。HIPEC选用的化疗药物为顺铂和5-氟尿嘧啶,顺铂用量为80~120mg/m²,5-氟尿嘧啶用量总量为3~5g,3次HIPEC药物总量即为按体表面积计算出的量。

1.2.2 PN组 HIPEC第1次当天开始行营养支持治疗,PN选用的是脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液(卡文),包装规格为1440mL,每1440mL卡文总能量为1000kcal,包含885mL葡萄糖(葡萄糖11%),300mL氨基酸(凡命18Novum),255mL脂肪乳(英脱利匹特20%)。卡文经中心静脉滴注,卡文内可加入适量维生素和电解质以补充所需,营养支持期间禁食,可适量饮水,不足部分热量以葡萄糖盐溶液补充,直至第7天。

1.2.3 PN+EN组 HIPEC第1次当天开始静脉滴注卡文,包装规格同PN组,第2、4、6、7天输注卡文的同时口服整蛋白型肠内营养粉能全素(320g/听,每320g能量为1478.4kcal,蛋白质59.2g,碳水化合物180.48g,糖33.28g,脂肪58.24g,矿物质9.07g;德国MILUPA有限公司)160g,每160g用1000mL温开水冲服,分6~8次服完,期间禁食其他食物,可适量饮水,不足部分热量给予葡萄糖盐溶液补充,直至第7天。

1.3 检测及观察指标

抽取外周静脉血以检测治疗前1d与治疗后4、7d血红蛋白(Hb)、总蛋白(TP)、血清前白蛋白(PA)、血清白蛋白(ALB)等营养指标,以及CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、B细胞、NK细胞等免疫学指标。记录治疗期间患者有无恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻、发热、肠梗阻、腹腔感染等不

良反应,记录胃肠道功能恢复时间、营养治疗费用及住院时间。

1.4 统计学处理

统计学分析采用SPSS 13.0软件,计数资料分析采用 χ^2 检验,计量资料分析采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后营养指标变化的比较

两组患者在治疗前、治疗后第4、第7天的Hb、TP、PA、ALB等指标比较均无统计学差异(均 $P>0.05$);两组治疗后第4、7天各指标均较治疗前降低,至第7天营养指标有所恢复(表2)。

表2 两组治疗前后营养指标变化的比较

Table 2 Comparison of the changes in nutrition indicators before and after the treatment between two groups

| 营养指标 | PN组 | PN+EN组 |
|-----------|----------------|----------------|
| Hb (g/L) | | |
| 治疗前1d | 8.21 ± 4.89 | 8.42 ± 4.20 |
| 治疗后4d | 7.84 ± 5.74 | 7.97 ± 3.62 |
| 治疗后7d | 7.93 ± 3.93 | 8.08 ± 7.35 |
| TP (g/L) | | |
| 治疗前1d | 69.35 ± 4.76 | 68.42 ± 5.82 |
| 治疗后4d | 64.14 ± 6.27 | 64.16 ± 3.17 |
| 治疗后7d | 65.87 ± 5.03 | 67.22 ± 3.90 |
| PA (g/L) | | |
| 治疗前1d | 307.31 ± 19.43 | 305.12 ± 20.33 |
| 治疗后4d | 297.64 ± 17.74 | 298.20 ± 23.85 |
| 支持后7d | 300.89 ± 21.50 | 299.77 ± 25.12 |
| ALB (g/L) | | |
| 治疗前1d | 32.50 ± 3.76 | 31.27 ± 4.24 |
| 治疗后4d | 27.89 ± 5.45 | 28.16 ± 5.80 |
| 治疗后7d | 30.42 ± 2.39 | 29.32 ± 3.78 |

2.2 两组治疗前后免疫指标变化的比较

在治疗前和治疗第4天时,两组患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、B细胞、NK细胞指标比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗第7天时,PN+EN组各项免疫指标优于PN组,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。营养支持第4天、第7天时,两组患者的免疫指标均较治疗前降低,第7天部分指标有恢复趋势(表3)。

2.3 两组不良反应发生情况的比较

两组患者HIPEC后腹胀症状均较前减轻,无腹腔感染、肠梗阻发生。PN组有2例出现呕吐,1例腹痛,发生率为15%(3/20);PN-EN组发

热 1 例, 腹泻 1 例, 发生率为 10% (2/20), 两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 3 两组治疗前后免疫学指标变化的比较

Table 3 Comparison of the changes of immune indices before and after treatment between two groups

| 免疫指标 | PN 组 | PN+EN 组 |
|-----------------------|--------------|----------------------------|
| CD3 ⁺ (%) | | |
| 治疗前 1 d | 53.72 ± 5.92 | 54.81 ± 5.10 |
| 治疗后 4 d | 45.20 ± 4.63 | 47.44 ± 4.68 |
| 治疗后 7 d | 46.37 ± 3.94 | 52.74 ± 7.82 ¹⁾ |
| CD4 ⁺ (%) | | |
| 治疗前 1 d | 34.41 ± 4.12 | 35.10 ± 3.75 |
| 治疗后 4 d | 29.42 ± 2.57 | 30.79 ± 3.42 |
| 治疗后 7 d | 29.88 ± 3.74 | 32.04 ± 4.31 ¹⁾ |
| CD4 ⁺ /CD8 | | |
| 治疗前 1 d | 1.31 ± 0.16 | 1.45 ± 0.27 |
| 治疗后 4 d | 1.05 ± 0.19 | 1.12 ± 0.10 |
| 治疗后 7 d | 0.92 ± 0.24 | 1.23 ± 0.21 ¹⁾ |
| B 细胞 (%) | | |
| 治疗前 1 d | 1.47 ± 0.82 | 1.58 ± 0.64 |
| 治疗后 4 d | 1.23 ± 0.31 | 1.36 ± 0.52 |
| 治疗后 7 d | 1.14 ± 0.47 | 1.43 ± 0.29 ¹⁾ |
| NK 细胞 (%) | | |
| 治疗前 1 d | 16.61 ± 5.54 | 15.40 ± 4.62 |
| 治疗后 4 d | 13.20 ± 3.71 | 12.65 ± 2.48 |
| 治疗后 7 d | 10.65 ± 6.30 | 13.78 ± 3.37 ¹⁾ |

注: 1) 与 PN 组比较, $P<0.05$

2.4 两组肠道恢复和住院时间以及营养成本的比较

PN+EN 组肠蠕动和肛门排气时间、住院时间均较 PN 组缩短, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。PN+EN 组营养治疗相关费用低于 PN 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 4)。

表 4 两组肠道恢复和住院时间以及营养成本的比较

Table 4 Comparison of the time to intestinal recovery, length of hospital stay and nutrition-related costs between two groups

| 组别 | 肠蠕动时间 (d) | 肛门排气 时间 (d) | 住院时间 (d) | 治疗费用 (元) |
|----------|--------------|----------------|-------------|-------------------|
| PN 组 | 2.40 ± 0.50 | 2.85 ± 0.49 | 17.4 ± 1.23 | 2 592.00 ± 563.54 |
| PN+EN 组 | 1.90 ± 0.45 | 2.35 ± 0.49 | 15.4 ± 1.76 | 1 726.00 ± 595.88 |
| <i>t</i> | 3.324 | 3.231 | 4.166 | 4.722 |
| <i>P</i> | 0.002 | 0.003 | 0.001 | 0.000 |

3 讨 论

胃癌腹腔种植转移一直是困扰外科医生的难

题, 由于腹腔种植区域广泛, 手术很难切除, 出现腹腔种植转移多为晚期患者, 预后较差。在晚期胃癌的综合治疗中, 治疗腹水具有重要的意义^[5]。目前, HIPEC 在胃癌种植转移合并腹水的疗效已被越来越多的医疗机构认可^[6-8]。Faehiano 等^[9]的研究显示, 5 例腹膜转移合并腹水的晚期胃癌患者行腹腔镜辅助 HIPEC 后腹水完全缓解, 效果显著。Garofalo 等^[10]报道了 14 例来源于胃癌、直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、腹膜假性粘液瘤的腹水患者, 经腹腔镜辅助下 HIPEC 治疗后, 腹水控制良好。国内文献^[11]报道 21 例恶性腹水患者行 HIPEC 后腹水控制有效率为 100%。

考虑到灌注过程中可能存在食物反流、误吸的风险, 患者 HIPEC 当天一般常规禁食, 营养主要来自 PN, B 超引导下 HIPEC 属于微创治疗, 温度安全可靠, 不会烫伤正常肠管, 胃肠道功能影响较小。本研究结果显示, PN 组各项营养指标在第 4、7 天与 PN-EN 组比较无明显差异, 提示两种营养方式均能达到所需营养基本要求, 营养效果相当。研究^[12]表明单纯 PN 过量脂肪乳剂和葡萄糖的输入, 可抑制免疫细胞的吞噬功能和免疫球蛋白的糖基化反应, 对免疫功能的恢复不利。EN 可刺激机体免疫系统^[13], 促进 T 细胞亚群 (主要为辅助性 T 细胞) 的恢复, 进而增强细胞免疫, 与 PN 相比更有利于改善患者的免疫功能。本研究显示两组免疫学指标在第 4 天无明显差异, 而第 7 天时 PN-EN 组免疫学指标明显优于 PN 组。受 HIPEC 当天禁食、麻醉的影响, 患者营养和免疫功能均有下降, HIPEC 3 次治疗结束后, 营养和免疫功能又逐渐慢慢恢复。

长期使用 PN 可导致肠黏膜屏障损害、细菌易位, 而且还可能导致导管相关性感染及败血症的发生^[14]。腹泻是 EN 最常见的并发症^[15-16], 通过逐渐地增加供给量, 循序渐进, 逐渐适应, 可以降低腹泻的发生率^[17]。临床应用证明 HIPEC 是安全可靠的^[18], 肠梗阻、腹腔感染等并发症发生率极低。EN 好处是符合正常生理, 胃肠道消化、吸收和分泌功能能维持正常状态, 这使得 PN+EN 组肠蠕动和肛门排气时间均较 PN 组早, 且相对于单纯 PN 来说, PN+EN 费用更少, 住院时间也相应缩短, 患者更易接受。

本组研究结果提示晚期胃癌患者 HIPEC 期间

应用 PN 和 PN+EN 均能达到所需营养的基本要求, PN+EN 能改善患者免疫功能, 不会提高不良反应的发生率, 胃肠道恢复的快, 费用低, 住院时间短, 符合人体的生理特点, 患者更易接受, 适合在 HIPEC 期间推广应用。

参考文献

- [1] Chen C, Chen LQ, Chen LD, et al. Evaluation of tumor markers biochip C12 system in the diagnosis of gastric cancer and the strategies for improvement: analysis of 100 cases[J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(84): 991-997.
- [2] Zhang YH, Li Y, Chen C, et al. Carcinoembryonic antigen level is related to tumor invasion into the serosa of the stomach: study on 166 cases and suggestion for new therapy[J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(96): 1750-1754.
- [3] 崔书中, 巴明臣, 唐鸿生. 腹腔热灌注化疗技术方法变迁及展望 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(7):2039-2042.
- [4] Sacks GS, Dearman K, Replogle WH, et al. Use of subjective global assessment to identify nutrition-associated complications and death in geriatric long-term care facility residents[J]. *J Am Coll Nutr*, 2000, 19(5):570-577.
- [5] Dong WG, Sun XM, Yu BP, et al. Role of VEGF and CD44v6 in differentiating benign from malignant ascites[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(11):2596-2600.
- [6] Ströhlein MA, Bulian DR, Heiss MM. Clinical efficacy of cytoreductive surgery and hyperthermic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(10):1505-1508.
- [7] Ba MC, Cui SZ, Lin SQ, et al. Chemotherapy with laparoscope-assisted continuous circulatory hyperthermic intraperitoneal perfusion for malignant ascites[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(15):1901-1907.
- [8] Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(6):692-698.
- [9] Faehiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(2):154-158.
- [10] Garofalo A, Valle M, Garcia J, et al. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(6):682-685.
- [11] 何永涛, 巴明臣, 崔书中, 等. 腹腔镜辅助持续循环腹腔热灌注化疗治疗恶性腹水的可行性探讨 [J]. *国际医药卫生导报*, 2009, 15(16):42-45.
- [12] Ganessunker D, Gaskins HR, Zuckermann FA, et al. Total parenteral nutrition alters molecular and cellular indices of intestinal inflammation in neonatal piglets[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1999, 23(6):337-344.
- [13] Jeejeebhoy KN. Total parenteral nutrition: potion or poison?[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74(2):160-163.
- [14] Long CL, Geiger JW, Richards EW, et al. Plasma amino acid concentrations in geriatric control and hip-fracture patients[J]. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55(6):1135-1141.
- [15] Luft VC, Beghetto MG, de Meilo ED, et al. Role of enteral nutrition in the incidence of diarrhea among hospitalized adult patients[J]. *Nutrition*, 2008, 24(6):528-535.
- [16] Whelon K, Schneider SM. Mechanisms, prevention, and management of diarrhea in entera nutrition[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, 27(2):152-159.
- [17] 胡楠, 姜从桥. 胃肠道手术后早期肠内营养研究进展 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2013, 38(11):1517-1519.
- [18] 巴明臣, 崔书中, 唐云强, 等. 腹腔热灌注化疗对患者生命体征的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(4):450-452.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 阮强, 崔书中, 吴印兵, 等. 晚期胃癌恶性腹水患者腹腔热灌注化疗期间应用不同营养支持的效果比较 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(10):1385-1389. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.015

Cite this article as: RUAN Q, CUI SZ, WU YB, et al. Efficacy comparison of different nutritional support regimens during hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for patients with advanced gastric cancer and malignant ascites [J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(10):1385-1389. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.015