



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.007  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.007  
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(3):301-309.

· 专题研究 ·

## 术前免疫营养对胰十二指肠切除患者疗效的 Meta 分析

刘晓燕<sup>1</sup>, 柴长鹏<sup>2</sup>, 周文策<sup>1,2</sup>

(1. 兰州大学护理学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院 普外二科, 甘肃 兰州 730000)

### 摘要

**背景与目的:** 免疫营养可以改善机体营养状态, 调节机体免疫系统, 控制机体内的过度炎症反应, 促进患者术后恢复, 但是目前关于术前免疫营养对胰十二指肠切除 (PD) 患者的影响无明确定论, 因此, 本研究系统评价术前免疫营养对 PD 患者的疗效, 以期为临床营养治疗提供参考依据。

**方法:** 计算机检索多个国内外数据库, 搜集 PD 患者接受术前免疫营养的随机对照试验 (RCT), 检索时限均从建库至 2019 年 7 月。由 2 名研究者独立阅读与筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。

**结果:** 共纳入 11 个 RCT, 包括 614 例患者, 其中试验组 310 例 (术前给予免疫营养支持), 对照组 304 例 (术前给予常规营养支持)。Meta 分析结果显示, 两组的手术时间、术中失血量、术中输血例数均无明显差异 (均  $P>0.05$ ); 试验组总感染性并发症发生率明显低于对照组 ( $OR=0.37$ ,  $95\% CI=0.23\sim0.59$ ,  $P<0.0001$ ), 其中主要为伤口感染发生率明显降低 ( $OR=0.51$ ,  $95\% CI=0.29\sim0.89$ ,  $P=0.02$ ); 试验组与对照组总非感染性并发症发生率无统计学差异 ( $OR=0.89$ ,  $95\% CI=0.67\sim1.18$ ,  $P=0.41$ ), 且各非感染性并发症发生率亦均无统计学差异 (均  $P>0.05$ ); 试验组的住院时间明显短于对照组 ( $MD=-1.91$ ,  $95\% CI=-3.21\sim-0.60$ ,  $P=0.004$ )。

**结论:** 当前证据表明, PD 患者术前使用免疫营养, 有利于减少术后感染性并发症的发生, 缩短住院时间, 促进术后恢复。但受纳入研究数量和质量限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

### 关键词

胰十二指肠切除术; 免疫营养; Meta 分析

中图分类号: R657.5

## Meta-analysis of the efficacy of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy

LIU Xiaoyan<sup>1</sup>, CHAI Changpeng<sup>2</sup>, ZHOU Wence<sup>1,2</sup>

(1. School of Nursing of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Second Department of General Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

### Abstract

**Background and Aims:** Immunonutrition can improve the body's nutritional status, regulate the body's immune system, control the excessive inflammatory response in the body, and speed patients' postoperative recovery. However, there is no final conclusion about the influences of preoperative immunonutrition on patients undergoing pancreaticoduodenectomy (PD). Therefore, this study systematically evaluated the efficacy of

**基金项目:** 甘肃省科技厅重点研发基金资助项目 (17YF1FA128); 甘肃省卫生厅行业科技计划资助项目 (GSWSKY2018-51)。

**收稿日期:** 2019-08-02; **修订日期:** 2020-02-11。

**作者简介:** 刘晓燕, 兰州大学护理学院硕士研究生, 主要从事外科护理学方面的研究。

**通信作者:** 周文策, Email: zhouwc@lzu.edu.cn

preoperative immunonutrition in patients undergoing PD.

**Methods:** The randomized controlled trials (RCTs) concerning PD patients receiving preoperative immunonutrition were collected by a computer-based search in several national and international databases from the time of inception to July 2019. After literature review and screening, data extraction and assessment of risk of bias of the selected studies by two reviewers independently, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software.

**Results:** A total of 11 RCTs were included, involving 614 patients, with 310 in study group (receiving preoperative immunonutrition support) and 304 in control group (receiving conventional nutrition support before operation). The results of the Meta-analysis showed that there were no significant differences in operative time, intraoperative blood loss and number of cases requiring intraoperative blood transfusion between the two groups (all  $P>0.05$ ); the overall incidence of infective complications in study group was significantly lower than that in control group ( $OR=0.37$ ,  $95\% CI=0.23-0.59$ ,  $P<0.0001$ ), which was mainly driven by the significantly low incidence of wound infection ( $OR=0.51$ ,  $95\% CI=0.29-0.89$ ,  $P=0.02$ ); in study group versus control group, no significant difference was noted in the overall incidence of non-infective complications ( $OR=0.89$ ,  $95\% CI=0.67-1.18$ ,  $P=0.41$ ) as well as the incidence of each specific non-infective complication (all  $P>0.05$ ); the length of hospital stay of study group was significantly shorter than that of control group ( $MD=-1.91$ ,  $95\% CI=-3.21--0.60$ ,  $P=0.004$ ).

**Conclusion:** The current evidence indicates that the preoperative use of immunonutrition in PD patients is beneficial to reduce the occurrence of postoperative infective complications, shorten the length of hospital stay, and promote postoperative recovery. However, due to limitations of number and quality of the included studies, the above conclusions need to be verified by more high-quality studies.

#### Key words

Pancreaticoduodenectomy; Immunonutrition; Meta-Analysis

CLC number: R657.5

胰十二指肠切除术 (pancreaticoduodenectomy, PD) 是可切除的胰头癌、壶腹癌、远端胆管癌和十二指肠癌的首选治疗方法<sup>[1]</sup>。手术操作复杂, 创伤大, 手术时间长, 手术涉及除肝脏以外的右上腹大部分脏器切除, 导致术后并发症发生率高达30%~40%<sup>[2]</sup>; 同时, 由于患者术前常伴有营养不良、免疫功能异常, 术后机体易出现严重应激反应和多器官障碍综合征<sup>[3]</sup>, 且易发生胰瘘<sup>[4]</sup>、胆瘘、出血、感染<sup>[5-6]</sup>、胃潴留等严重并发症<sup>[7-10]</sup>, 导致住院时间延长和治疗费用增加。因此围手术期改善患者的营养状态, 减少术后并发症发生率, 缩短住院时间是必要的。

近年来, 人们越来越关注快速康复中“早期康复”的重要性<sup>[11-13]</sup>, 即在手术前优化身体状况, 旨在改善术后效果。免疫营养<sup>[14-17]</sup>是通过给予营养物质调节失衡的免疫应答的治疗方法, 其除治疗营养缺失外, 还能以特定的方式刺激免疫细胞增强应答功能、调控细胞因子的产生和释放、减轻炎症反应、维持肠黏膜的屏障功能。严重的恶性肿瘤患者多处于重度应激反应状态并伴有严重的营养不良, 免疫营养的应用为改善患者的机体状

况提供了条件, 但是术前免疫营养在胰腺癌患者中的作用仍然存在争议。经检索目前仅有1篇Meta分析文章<sup>[18]</sup>描述了免疫营养在PD患者中的应用, 得出了使用免疫营养会减少感染性并发症发生率和缩短住院时间, 应该在临床进一步推广的结论, 但该文纳入文献只有4篇。本文基于此, 共检索8个中英文数据库, 再次采用Meta分析的方法, 对PD患者术前免疫营养支持的可行性进行荟萃分析, 为相关临床PD患者术前是否补充免疫营养提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 纳入标准** (1) 研究类型: 国内外公开发表对PD患者术前免疫营养支持的随机对照试验(RCT), 数据资料完整, 无语言限制。(2) 研究对象: 所有行术前免疫营养支持的PD患者, 营养给予时间不限。(3) 干预措施: 试验组术前给予免疫营养支持, 对照组给予常规营养。(4) 结局指标: 主要结局指标为感染性并发症发生率、非感染性并发症

发生率、住院时间;次要结局指标为手术时间、术中失血量、术中输血率、伤口感染、腹腔脓肿、肺炎、菌血症、尿路感染、胰瘘、胃排空延迟、腹腔内出血。

**1.1.2 排除标准** (1) 非随机对照试验,如综述、系统评价、病例报道、疾病证型限定等;(2) 非临床试验,如动物、细胞实验等;(3) 无本研究结局指标或无法提取有效数据;(4) 信息不全或重复发表;(5) 重复文献。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CBM、Web of Science、WanFang Data、VIP和CNKI数据库,检索比较PD患者术前免疫营养支持的RCT,检索时限均从建库至2019年7月1日。中文检索词包括:胰十二指肠切除术;术前;营养;食物;能量等。英文检索词包括:Nutrition; Malnutrition; Intake; Food; Feed; Energy; Supplement; Preoperative Period; Preoperative Care; Pancreatoduodenectomy; PD; Whipple; Pancreaticoduodenectomy; Pancreatic Resection; Pancreatectomy。根据检索后获得的参考文献进行第二次扩展检索,以提高符合条件的文献检出率。

## 1.3 文献筛选与资料提取

检出文献均导入EndNote X8软件,由2名研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献和提取资料,若遇分歧两人协商解决。提取的资料包括:

作者姓名、年份、国家、研究类型、样本量、性别、年龄、干预措施、结局指标等。

## 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由2名研究者独立对RCT参照Cochrane Hand Book偏倚风险评价工具进行评价。

## 1.5 统计学处理

采用RevMan 5.3软件进行Meta统计分析。输入原始数据并进行数据转换,对不同类型数据,计量资料采用均数差(mean difference, MD)、二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)为效应分析统计量,各效应量均提供95%可信区间(CI)。首先对研究进行异质性检验,若 $P \geq 0.05$ ,  $I^2 \leq 50\%$ ,选用固定效应模型进行分析;若 $P < 0.05$ ,  $I^2 > 50\%$ ,认为各研究间存在较大异质性,则进行亚组分析或采用逐一排除文献法,寻找异质性原因,若仍无法消除异质性,则采用随机效应模型合并效应量。

## 2 结果

### 2.1 文献检索流程及结果

通过检索初步得到的研究文献有1 135篇,经逐层筛选,最终符合纳入标准的RCT共11篇,614例患者,其中试验组310例,对照组304例。具体文献筛选流程及结果见图1。

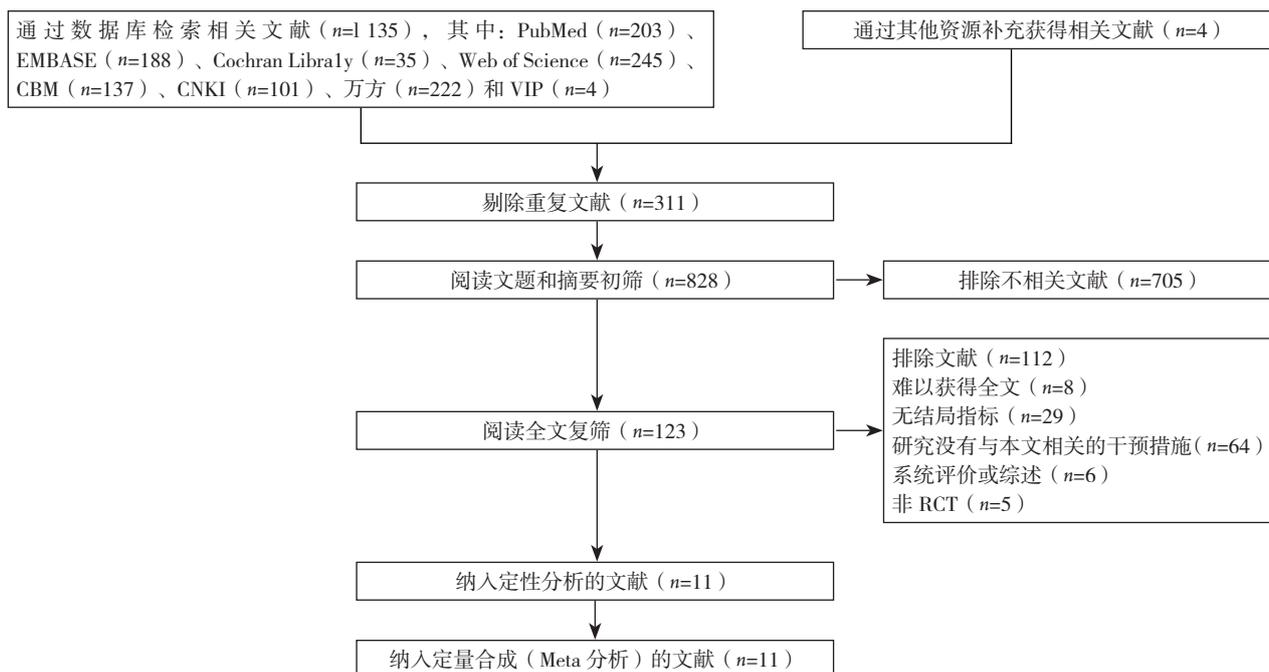


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Literature screening process and results

## 2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

本研究共纳入11篇RCT<sup>[19-29]</sup>，中文1篇，英文10篇，共614例患者。纳入的各研究中试验组与对照组患者的样本量、年龄及手术方式等一般情况

具有可比性，两组患者的基本特征见表1，试验组与对照组的具体营养支持方案见表2，对各研究进行质量评价，质量中等，具体见偏倚风险评价表3。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 The general characteristics of the included studies

纳入研究	国家	样本量 (n)		年龄 (岁)		研究类型
		试验组 / 对照组		试验组 / 对照组		
Slotwiński, 等 <sup>[19]</sup> 2011	波兰挪威	26/24		61.8 ± 8.7/62.5 ± 9.2		RCT
Gade, 等 <sup>[20]</sup> 2016	丹麦	19/16		68 ± 5.17/69 ± 4.33		RCT
Suzuki, 等 <sup>[21]</sup> 2010	日本	10/10		62 ± 4/66 ± 3		RCT
Ashida, 等 <sup>[22]</sup> 2019	日本	11/09		69 ± 6/64 ± 11		RCT
Hamza, 等 <sup>[23]</sup> 2015	英国	17/20		63 ± 1.83/67 ± 1.17		RCT
Aida, 等 <sup>[24]</sup> 2014	日本	25/25		66.4 ± 1.5/65.1 ± 1.9		RCT
王开毫 <sup>[25]</sup> 2017	中国	25/25		59.7 ± 13.3/59.0 ± 9.4		RCT
Gianotti, 等 <sup>[26]</sup> 2002	意大利	102/102		62.3 ± 12.3/63.4 ± 11.9		RCT
Gunerhan, 等 <sup>[27]</sup> 2009	土耳其	16/13		64.56 ± 16.16/64.38 ± 11.67		RCT
McCarter, 等 <sup>[28]</sup> 1998	美国	13/11		62.0 ± 2.3/66.0 ± 4.4		RCT
Barker, 等 <sup>[29]</sup> 2013	澳大利亚	46/49		61.2 ± 13.3/64.5 ± 15.3		RCT

注：1) 手术时间；2) 术中失血量；3) 术中输血人数；4) 感染性并发症发生率；5) 伤口感染发生率；6) 腹腔脓肿发生率；7) 肺炎发生率；8) 菌血症发生率；9) 尿路感染发生率；10) 非感染性并发症发生率；11) 胰瘘发生率；12) 胃排空延迟发生率；13) 腹腔内出血发生率；14) 住院时间

Note: 1) Operative time; 2) Intraoperative blood loss; 3) Number of cases requiring intraoperative blood transfusion; 4) Incidence of infective complications; 5) Incidence of wound infection; 6) Incidence of intra-abdominal abscess; 7) Incidence of pneumonia; 8) Incidence of bacteremia; 9) Incidence of urinary tract infection; 10) Incidence of non-infective complications; 11) Incidence of pancreatic fistula; 12) Incidence of delayed gastric emptying; 13) Incidence of intraperitoneal hemorrhage; 14) Length of hospital stay

表1 纳入研究的基本特征 (续)

Table 1 The general characteristics of the included studies (Continued)

纳入研究	国家	干预措施		干预时间 (d)	结局指标
		试验组 / 对照组			
Slotwiński, 等 <sup>[19]</sup> 2011	波兰挪威	免疫营养 / 标准营养		5	1), 2), 3)
Gade, 等 <sup>[20]</sup> 2016	丹麦	免疫营养 / 常规饮食		7	1), 2)
Suzuki, 等 <sup>[21]</sup> 2010	日本	免疫营养 / 常规饮食		5	1), 2), 3), 4), 5), 6), 10)
Ashida, 等 <sup>[22]</sup> 2019	日本	免疫营养 / 标准营养		7	1), 2), 3), 5), 6), 7), 8), 9), 11)
Hamza, 等 <sup>[23]</sup> 2015	英国	免疫营养 / 标准营养		14	1), 3)
Aida, 等 <sup>[24]</sup> 2014	日本	免疫营养 / 常规饮食		5	1), 2), 3), 4), 5), 6), 8), 9), 10), 11), 12), 13)
王开毫 <sup>[25]</sup> 2017	中国	免疫营养 / 常规饮食		7	1), 2), 4), 5), 6), 7), 9), 10), 11), 12), 13), 14)
Gianotti, 等 <sup>[26]</sup> 2002	意大利	免疫营养 / 常规营养		5	1), 2), 3), 4), 5), 6), 8), 9), 10), 11), 12), 13), 14)
Gunerhan, 等 <sup>[27]</sup> 2009	土耳其	免疫营养 / 常规营养		7	1), 4), 5), 7), 10), 14)
McCarter, 等 <sup>[28]</sup> 1998	美国	免疫营养 / 标准营养		7	4), 6), 8), 9), 10), 14)
Barker, 等 <sup>[29]</sup> 2013	澳大利亚	免疫营养 / 常规营养		5	1), 5), 14)

注：1) 手术时间；2) 术中失血量；3) 术中输血人数；4) 感染性并发症发生率；5) 伤口感染发生率；6) 腹腔脓肿发生率；7) 肺炎发生率；8) 菌血症发生率；9) 尿路感染发生率；10) 非感染性并发症发生率；11) 胰瘘发生率；12) 胃排空延迟发生率；13) 腹腔内出血发生率；14) 住院时间

Note: 1) Operative time; 2) Intraoperative blood loss; 3) Number of cases requiring intraoperative blood transfusion; 4) Incidence of infective complications; 5) Incidence of wound infection; 6) Incidence of intra-abdominal abscess; 7) Incidence of pneumonia; 8) Incidence of bacteremia; 9) Incidence of urinary tract infection; 10) Incidence of non-infective complications; 11) Incidence of pancreatic fistula; 12) Incidence of delayed gastric emptying; 13) Incidence of intraperitoneal hemorrhage; 14) Length of hospital stay

表 2 试验组与对照组的具体营养支持方案

Table 2 Nutrition support protocols of study group and control group

纳入研究	营养支持方案	
	试验组 (免疫营养)	对照组 (标准营养 / 常规饮食)
Slotwiński, 等 <sup>[19]</sup> 2011	谷氨酰胺, 二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸	标准营养
Gade, 等 <sup>[20]</sup> 2016	—	常规饮食
Suzuki, 等 <sup>[21]</sup> 2010	精氨酸, $\omega$ -3 脂肪酸和 RNA	常规饮食
Ashida, 等 <sup>[22]</sup> 2019	二十碳五烯酸	标准营养
Hamza, 等 <sup>[23]</sup> 2015	精氨酸、 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸、mRNA	标准营养
Aida, 等 <sup>[24]</sup> 2014	精氨酸, $\omega$ -3 脂肪酸和 RNA	常规饮食
王开毫 <sup>[25]</sup> 2017	益生菌	常规饮食
Gianotti, 等 <sup>[26]</sup> 2002	精氨酸、 $\omega$ -3 脂肪酸和 RNA	常规饮食
Gunerhan, 等 <sup>[27]</sup> 2009	精氨酸, $\omega$ -3 脂肪酸和 RNA	常规饮食
McCarter, 等 <sup>[28]</sup> 1998	精氨酸、 $\omega$ -3 脂肪酸。	标准营养
Barker, 等 <sup>[29]</sup> 2013	精氨酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸	常规饮食

表 3 纳入研究的偏倚风险评价

Table 3 Assessment of risk of bias of the included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
			研究者和受试者	结局评价者			
Slotwiński, 等 <sup>[19]</sup> 2011	不清楚	密闭信封	患方未盲	不清楚	完整	否	不清楚
Gade, 等 <sup>[20]</sup> 2016	不清楚	密闭信封	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
Suzuki, 等 <sup>[21]</sup> 2010	不清楚	密闭信封	患方未盲	不清楚	完整	否	不清楚
Ashida, 等 <sup>[22]</sup> 2019	不清楚	不清楚	患方未盲	是	完整	否	不清楚
Hamza, 等 <sup>[23]</sup> 2015	不清楚	不清楚	患方未盲	不清楚	有退出	否	不清楚
Aida, 等 <sup>[24]</sup> 2014	不清楚	密闭信封	患方未盲	不清楚	完整	否	不清楚
王开毫 <sup>[25]</sup> 2017	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
Gianotti, 等 <sup>[26]</sup> 2002	计算机产生	不清楚	患方未盲	不清楚	完整	否	不清楚
Gunerhan, 等 <sup>[27]</sup> 2009	不清楚	不清楚	患方未盲	不清楚	完整	否	不清楚
McCarter, 等 <sup>[28]</sup> 1998	不清楚	不清楚	是	不清楚	完整	否	不清楚
Barker, 等 <sup>[29]</sup> 2013	不清楚	密闭信封	是	不清楚	完整	否	不清楚

## 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 术中指标** 纳入文献中有 10 项研究<sup>[19-27,29]</sup>报道了手术时间指标, 合并效应后试验组与对照组手术时间比较差异无统计学意义 ( $MD=3.94$ ,  $95\% CI=-3.67\sim 11.55$ ,  $P=0.31$ ); 有 7 项研究<sup>[19-22,24-26]</sup>报道了手术失血量指标, 合并效应后试验组与对照组术中失血量比较差异无统计学意义 ( $MD=60.75$ ,  $95\% CI=-78.86\sim 200.35$ ,  $P=0.39$ ), 但  $I^2=81\%$ ,

经逐一排除文献, 其  $P$  值始终  $>0.05$ , 说明该分析结果的可靠性较高, PD 患者术前给予免疫营养不能减少术中失血量, 但也不是危险因素; 纳入文献中有 6 项研究<sup>[19,21-24,26]</sup>报道了术中输血患者例数指标, 合并效应后试验组与对照组术中输血患者例数比较差异无统计学意义 ( $OR=1.23$ ,  $95\% CI=0.78\sim 1.95$ ,  $P=0.37$ ) (表 4)。

表 4 试验组与对照组术中指标比较

Table 4 Comparison of the intraoperative variables between study group and control group

指标分析	纳入文献数 (n)	样本量 (n) 对照组 / 试验组	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果		
			$I^2$ (%)	$P$		OR/MD	95% CI	$P$
手术时间 (min)	10	289/294	43	0.07	固定	3.94	-3.67~11.55	0.31
术中失血量 (mL)	7	211/218	81	<0.0001	随机	60.75	-78.8~200.35	0.39
术中输血例数 (n)	6	190/191	0	0.84	固定	1.23	0.78~1.95	0.37

**2.3.2 感染性并发症** 纳入文献中有 7 项研究<sup>[21-22, 24-28]</sup>报道了感染性并发症指标, 随机效应模型合并分析结果显示, 两组患者总感染性并发症发生率差异无统计学意义 ( $OR=0.51$ ,  $95\% CI=0.23\sim 1.13$ ,

$P=0.10$ ), 但  $I^2>50\%$ , 以文献发表年份 2010 年为界, 经亚组分析, 发表年份在 2010 年之后的文献研究表明, 两组患者感染性并发症发生率差异有统计学意义 ( $OR=0.28$ ,  $95\% CI=0.14\sim 0.58$ ,

$P=0.0007$ ), 通过逐一排除文献法进一步查找异质性的来源, 最终确定文献<sup>[28]</sup>为异质性的主要来源, 去除该文献之后, 两组患者总感染性并发症发生率差异有统计学意义 ( $OR=0.37$ ,  $95\% CI=0.23\sim0.59$ ,  $P<0.0001$ )。在各感染性并发症中, 试验组伤口感染发生率比对照组低 ( $OR=0.51$ ,  $95\% CI=0.29\sim0.89$ ,  $P=0.02$ ), 两者差异有统

计学意义; 试验组腹腔脓肿发生率 ( $OR=0.82$ ,  $95\% CI=0.34\sim1.96$ ,  $P=0.65$ )、肺炎发生率 ( $OR=1.13$ ,  $95\% CI=0.26\sim4.89$ ,  $P=0.87$ )、菌血症发生率 ( $OR=0.31$ ,  $95\% CI=0.07\sim1.34$ ,  $P=0.12$ )、尿路感染发生率 ( $OR=0.97$ ,  $95\% CI=0.29\sim3.27$ ,  $P=0.96$ ) 比非营养支持组低, 但两组之间发生率差异无统计学意义 (表 5)。

表 5 试验组与对照组感染性并发症发生率比较

Table 5 Comparison of the incidence rates of infective complications between study group and control group

感染性并发症	纳入文献数 (n)	样本量 (n) 对照组 / 试验组	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果		
			$I^2$ (%)	P		OR	95% CI	P
总感染性并发症	7	191/199	55	0.04	随机	0.51	0.23~1.13	0.10
2010年后	4	69/71	3	0.38	固定	0.28	0.14~0.58	0.0007
2010年前	3	122/128	75	0.02	随机	1.18	0.23~6.02	0.85
去除文献 <sup>[28]</sup>	6	180/186	17	0.30	固定	0.37	0.23~0.59	<0.0001
伤口感染	7	229/232	0	0.87	固定	0.51	0.29~0.89	0.02
腹腔脓肿	5	353/352	0	0.88	固定	0.82	0.34~1.96	0.65
肺炎	4	68/74	0	0.64	固定	1.13	0.26~4.89	0.87
菌血症	4	147/151	18	0.30	固定	0.31	0.07~1.34	0.12
尿路感染	4	147/151	0	0.49	固定	0.97	0.29~3.27	0.96

2.3.3 非感染性并发症 纳入文献中有 5 项研究<sup>[21,24,26-28]</sup>报道了非感染性并发症指标, 固定效应模型合并分析结果显示, 两组患者总非感染性并发症发生率差异无统计学意义 ( $OR=0.89$ ,  $95\% CI=0.67\sim1.18$ ,  $P=0.41$ ), 其中试验组胰

痿发生率 ( $OR=-0.01$ ,  $95\% CI=-0.08\sim0.06$ ,  $P=0.73$ )、胃排空延迟发生率 ( $OR=1.00$ ,  $95\% CI=0.48\sim2.10$ ,  $P=1.00$ )、腹腔出血发生率 ( $OR=0.53$ ,  $95\% CI=0.14\sim1.97$ ,  $P=0.34$ ) 与对照组的差异均无统计学意义 (表 6)。

表 6 试验组与对照组非感染性并发症发生率比较

Table 6 Comparison of the incidence rates of non-infective complications between study group and control group

非感染性并发症	纳入文献数 (n)	样本量 对照组 / 试验组	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果		
			$I^2$ (%)	P		OR	95% CI	P
总非感染性并发症	5	157/163	0	0.64	固定	0.89	0.67~1.18	0.41
胰痿	4	161/163	0	0.85	固定	-0.01	-0.08~0.06	0.73
胃排空延迟	3	152/152	0	0.47	固定	1.00	0.48~2.10	1.00
腹腔出血	3	152/152	0	0.86	固定	0.53	0.14~1.97	0.34

2.3.4 住院时间 纳入文献中有 5 项研究<sup>[25-29]</sup>报道了住院时间指标, 随机效应模型合并分析结果显示, 两组患者住院时间差异无统计学意义 ( $MD=0.18$ ,  $95\% CI=-2.91\sim3.28$ ,  $P=0.91$ )。但其异质性  $>50\%$ , 以文献发表年份 2010 年为界, 经亚组分析, 发表年份在 2010 年之前或之后的文

献研究表明, 两组患者住院时间差异无统计学意义, 通过逐一排除文献法进一步查找异质性的来源, 最终确定文献<sup>[28]</sup>为异质性的主要来源, 去除该文献之后, 两组患者住院时间差异有统计学意义 ( $MD=-1.91$ ,  $95\% CI=-3.21\sim-0.60$ ,  $P=0.004$ ) (表 7)。

表 7 试验组与对照组住院时间比较

Table 7 Comparison of the length of hospital stay between study group and control group

住院时间 (d)	纳入文献数 (n)	样本量 对照组 / 试验组	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果		
			$I^2$ (%)	P		OR	95% CI	P
所有文献	5	194/199	82	0.0002	随机	0.18	-2.91~3.28	0.91
2010年后	2	74/71	0	0.84	固定	-1.62	-3.62~0.40	0.12
2010年前	3	120/128	90	<0.0001	随机	1.54	-3.84~6.92	0.58
去除文献 <sup>[28]</sup>	4	185/186	0	0.44	固定	-1.91	-3.21~-0.60	0.004

### 3 讨论

#### 3.1 术前营养干预的必要性

目前52%~88%<sup>[30]</sup>接受胰腺癌切除术的患者由于胰腺内分泌和外分泌功能受损<sup>[9]</sup>及术前禁食<sup>[31]</sup>等原因,术前存在中度至重度营养不良的风险;而且胰腺切除术的手术区域位于消化系统的交叉点,恶性肿瘤的位置和手术重建会影响食物流动<sup>[32]</sup>,激素刺激和胰酶释放等,因此是全身炎症反应的强大刺激因素,如果刺激过度和控制不当,则会快速消耗内源性能量储存,必需营养素耗尽,免疫应答失调,最终导致术后并发症,尤其是术后感染等一系列的分解代谢应激,甚至器官功能恶化<sup>[33]</sup>。

围手术期营养支持是一种广泛接受的护理标准<sup>[34]</sup>。迄今为止,大多数研究都集中在营养不良胰腺切除术患者在围手术期补充营养以改善围手术期营养状况或早期临床结果<sup>[35]</sup>,但仍没有为围手术期患者提供最佳营养的数据。因此在术前识别处于风险中的患者可能对改善预后至关重要,所以应对患者进行营养风险筛查,并在治疗早期提供营养干预以优化降低住院患者的发病率,住院时间和入院费用<sup>[36-37]</sup>。

#### 3.2 术前免疫营养的现状

免疫营养<sup>[38]</sup>可以改善机体营养状态,调节机体免疫系统,控制机体内的过度炎症反应,缩短住院时间。当然,免疫营养也存在一些有待于进一步研究的问题,如:营养物质的配比、免疫营养的时机以及部分免疫营养成分尚存在一定副作用等。目前临床常用的免疫营养物质主要有:谷胺酰胺、精氨酸、支链氨基酸、核苷酸、多链不饱和脂肪酸及益生菌等。针对目前术前免疫营养是否能改善PD患者的预后尚无定论<sup>[39-43]</sup>。本文对相关文章Meta分析结果显示,试验组与对照组手术时间、术中失血量、术中输血患者例数间差异均无统计学意义,但这可能与术者的医疗水平与很大关系;两组患者总感染性并发症发生率差异无统计学意义( $OR=0.51$ ,  $95\% CI=0.23\sim 1.13$ ,  $P=0.10$ ),但在亚组分析和逐一排除文献法去除导致异质性的文献之后,两组患者感染性并发症发生率差异有统计学意义( $OR=0.37$ ,  $95\% CI=0.23\sim 0.59$ ,  $P<0.0001$ ),在感染性并发症中,试验组伤口感染发生率比对照组低( $OR=0.51$ ,  $95\% CI=0.29\sim 0.89$ ,  $P=0.02$ ),两

者差异有统计学意义;同样的方法分析显示,两组患者住院时间差异有统计学意义( $MD=-1.91$ ,  $95\% CI=-3.21\sim -0.60$ ,  $P=0.004$ )。综上所述,术前给予免疫营养支持可以减少感染性并发症发生率,缩短住院时间,促进患者的预后。

#### 3.3 本研究的局限性

本次Meta分析较全面的评价了PD前给予免疫营养的疗效,但仍存在较多局限性:(1)纳入研究的整体质量相对不高,部分不清楚其随机方法,偏倚风险较大,研究结论的可信度可能会相应降低。(2)尽管各RCT在病例特征上具有可比性,但纳入病例特征不完全一致;而且研究报道的研究对象肿瘤种类及分期及给予营养物质的配比差异较大,故不能排除对两组均衡性的影响,导致研究间存在一定的异质性。(3)纳入研究均未进行随访,因此未能对远期并发症进行分析。(4)各项研究的纳入标准不同,这可能导致不同的结果。

总之,当前有限证据显示,在PD前给予免疫营养可减少术后感染性并发症的发生,提高临床疗效,且安全性较好。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多设计严格的多中心、大样本的高质量RCT研究予以验证,临床应用中应充分评估风险-获益比,根据实际情况采用合适的术前营养支持方案,进而有效改善患者的营养状况,促进患者的恢复。

#### 参考文献

- [1] Gerritsen A, Besselink MG, Gouma DJ, et al. Systematic review of five feeding routes after pancreatoduodenectomy[J]. *Br J Surg*, 2013, 100(5):589-598. doi: 10.1002/bjs.9049.
- [2] Buscemi S, Damiano G, Palumbo VD, et al. Enteral nutrition in pancreaticoduodenectomy: a literature review[J]. *Nutrients*, 2015, 7(5):3154-3165. doi: 10.3390/nu7053154.
- [3] 王庆华. 肠内营养对胰十二指肠切除患者术后营养、免疫和预后的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(24):6953-6954. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2014.24.049.  
Wang QH. Influence of enteral nutrition on postoperative nutritional status, immune function and prognosis in patients undergoing pancreaticoduodenectomy[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2014, 34(24):6953-6954. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2014.24.049.
- [4] Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer[J]. *JAMA*, 2009, 301(24):2553-2562. doi: 10.1001/jama.2009.886.

- [5] Su Z, Koga R, Saiura A, et al. Factors influencing infectious complications after pancreatoduodenectomy[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(2):174–179. doi: 10.1007/s00534-009-0128-0.
- [6] House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution[J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(2):270–278. doi: 10.1007/s11605-007-0421-7.
- [7] Tan WJ, Kow AW, Liao KH. Moving towards the New International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definitions in pancreaticoduodenectomy: a comparison between the old and new[J]. *HPB (Oxford)*, 2011, 13(8):566–572. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00336.x.
- [8] Welsch T, Borm M, Degrate L, et al. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(7):1043–1050. doi: 10.1002/bjs.7071.
- [9] Hashimoto D, Chikamoto A, Ohmuraya M, et al. Impact of Postoperative Weight Loss on Survival After Resection for Pancreatic Cancer[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39(5):598–603. doi: 10.1177/0148607114520992.
- [10] Sledzianowski JF, Duffas JP, Muscari F, et al. Risk factors for mortality and intra-abdominal morbidity after distal pancreatectomy[J]. *Surgery*, 2005, 137(2):180–185. doi: 10.1016/j.surg.2004.06.063.
- [11] Buhrman WC, Lyman WB, Kirks RC, et al. Current State of Enhanced Recovery After Surgery in Hepatopancreatobiliary Surgery[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2018, 28(12):1471–1475. doi: 10.1089/lap.2018.0314.
- [12] 肖文海, 杨政伟, 陈静. 快速康复外科理念在胰十二指肠切除手术围手术期中应用疗效的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(9):1102–1112. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.09.004.  
Xiao WH, Yang ZW, Chen J. Efficacy of using enhanced recovery after surgery program in perioperative management of pancreaticoduodenectomy: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(9):1102–1112. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.09.004.
- [13] 王征征, 周进学, 李庆军, 等. 加速康复外科理念在胰十二指肠切除手术围手术期的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(3):289–293. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.004.  
Wang ZZ, Zhou JX, Li QJ, et al. Application of enhanced recovery after surgery program in perioperative management of pancreaticoduodenectomy[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(3):289–293. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.004.
- [14] Sánchez-Guillén L, Arroyo A. Immunonutrition in patients with colon cancer[J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(1):5–8. doi: 10.2217/imt-2019-0179.
- [15] Soares JDP, Howell SL, Teixeira FJ, et al. Dietary amino acids and immunonutrition supplementation in cancer-induced skeletal muscle mass depletion: A mini review[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, doi: 10.2174/1381612826666200218100420. [Epub ahead of print]
- [16] Russo E, Giudici F, Fiorindi C, et al. Immunomodulating Activity and Therapeutic Effects of Short Chain Fatty Acids and Tryptophan Post-biotics in Inflammatory Bowel Disease[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2754. doi: 10.3389/fimmu.2019.02754.
- [17] Achilli P, Mazzola M, Bertoglio CL, et al. Preoperative immunonutrition in frail patients with colorectal cancer: an intervention to improve postoperative outcomes[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(1):19–27. doi: 10.1007/s00384-019-03438-4.
- [18] Guan H, Chen S, Huang Q. Effects of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Ann Nutr Metab*, 2019, 74(1):53–61. doi: 10.1159/000495468.
- [19] Słotwiński R, Olszewski W, Słodkowski M, et al. Apoptosis in lymphocytes of pancreatic cancer patients: influence of preoperative enteral immunonutrition and extensive surgery[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2011, 59(5):385–397. doi: 10.1007/s00005-011-0140-3.
- [20] Gade J, Levring T, Hillingsø J, et al. The Effect of Preoperative Oral Immunonutrition on Complications and Length of Hospital Stay After Elective Surgery for Pancreatic Cancer—A Randomized Controlled Trial [J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(2):225–233. doi: 10.1080/01635581.2016.1142586.
- [21] Suzuki D, Furukawa K, Kimura F, et al. Effects of perioperative immunonutrition on cell-mediated immunity, T helper type 1 (Th1)/Th2 differentiation, and Th17 response after pancreaticoduodenectomy[J]. *Surgery*, 2010, 148(3):573–581. doi: 10.1016/j.surg.2010.01.017.
- [22] Ashida R, Okamura Y, Wakabayashi-Nakao K, et al. The Impact of Preoperative Enteral Nutrition Enriched with Eicosapentaenoic Acid on Postoperative Hypercytokinemia after Pancreatoduodenectomy: The Results of a Double-Blinded Randomized Controlled Trial[J]. *Dig Surg*, 2019, 36(4):348–356. doi: 10.1159/000490110.
- [23] Hamza N, Darwish A, O'Reilly DA, et al. Perioperative Enteral Immunonutrition Modulates Systemic and Mucosal Immunity and the Inflammatory Response in Patients With Periampullary Cancer Scheduled for Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Clinical Trial[J]. *Pancreas*, 2015, 44(1):41–52. doi: 10.1097/MPA.0000000000000222.
- [24] Aida T, Furukawa K, Suzuki D, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy[J]. *Surgery*, 2014, 155(1):124–133. doi: 10.1016/j.surg.2013.05.040.

- [25] 王开毫. 术前应用益生菌对胰十二指肠切除术后患者的影响[D]. 天津:天津医科大学, 2017:13-18.  
Wang KM. Effects of preoperative probiotics administration on patients after pancreaticoduodenectomy[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2017:13-18.
- [26] Gianotti L, Braga M, Nespoli L, et al. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(7):1763-1770. doi: 10.1053/gast.2002.33587.
- [27] Gunerhan Y, Koksal N, Sahin UY, et al. Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(4):467-472. doi: 10.3748/wjg.15.467.
- [28] McCarter MD, Gentilini OD, Gomez ME, et al. Preoperative oral supplement with immunonutrients in cancer patients[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1998, 22(4):206-211. doi: 10.1177/0148607198022004206.
- [29] Barker LA, Gray C, Wilson L, et al. Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomised controlled trial[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(8):802-807. doi: 10.1038/ejcn.2013.117.
- [30] Afaneh C, Gerszberg D, Slattery E, et al. Pancreatic cancer surgery and nutrition management: a review of the current literature [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2015, 4(1):59-71. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.08.07.
- [31] Can MF, Yagci G, Dag B, et al. Preoperative administration of oral carbohydrate-rich solutions: Comparison of glucometabolic responses and tolerability between patients with and without insulin resistance[J]. *Nutrition*, 2009, 25(1):72-77. doi: 10.1016/j.nut.2008.07.021.
- [32] Akizuki E, Kimura Y, Nobuoka T, et al. Prospective nonrandomized comparison between pylorus-preserving and subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy from the perspectives of DGE occurrence and postoperative digestive functions[J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(7):1185-1192. doi: 10.1007/s11605-008-0513-z.
- [33] Giger-Pabst U, Lange J, Maurer C, et al. Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery[J]. *Nutrition*, 2013, 29(5):724-729. doi: 10.1016/j.nut.2012.10.007.
- [34] Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of perioperative nutritional supplementation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy[J]. *JOP*, 2006, 7(1):5-13.
- [35] Kim E, Kang JS, Han Y, et al. Influence of preoperative nutritional status on clinical outcomes after pancreatoduodenectomy[J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(11):1051-1061. doi: 10.1016/j.hpb.2018.05.004.
- [36] Kanda M, Fujii T, Kodera Y, et al. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer[J]. *Br J Surg*, 2011, 98(2):268-274. doi: 10.1002/bjs.7305.
- [37] Karagianni VT, Papalois AE, Triantafillidis JK. Nutritional status and nutritional support before and after pancreatotomy for pancreatic cancer and chronic pancreatitis[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2012, 3(4):348-359. doi: 10.1007/s13193-012-0189-4.
- [38] 张著杰, 张振名, 赵晓晨. 不同配方肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者应用效果比较[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(3):339-344. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.006.  
Zhang ZJ, Zhang ZM, Zhao XC. Comparison of the effects of different formulas of enteral nutrition support on patients with severe acute pancreatitis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(3):339-344. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.006.
- [39] Miyauchi Y, Furukawa K, Suzuki D, et al. Additional effect of perioperative, compared with preoperative, immunonutrition after pancreaticoduodenectomy: A randomized, controlled trial[J]. *Int J Surg*, 2019, 61:69-75. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.11.028.
- [40] Nakajima H, Yokoyama Y, Inoue T, et al. Clinical Benefit of Preoperative Exercise and Nutritional Therapy for Patients Undergoing Hepato-Pancreato-Biliary Surgeries for Malignancy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(1):264-272. doi: 10.1245/s10434-018-6943-2.
- [41] Shirakawa H, Kinoshita T, Gotohda N, et al. Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(3):249-258. doi: 10.1007/s00534-011-0416-3.
- [42] Nanno Y, Toyama H, Terai S, et al. Effect of Oral Branched-Chain Amino Acid Supplementation on Postoperative Blood Lactate Levels in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42(5):960-964. doi: 10.1177/0148607117718494.
- [43] Klek S, Szybinski P, Szczepanek K. Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: a summary of a decade of research[J]. *World J Surg*, 2014, 38(4):803-812. doi: 10.1007/s00268-013-2323-z.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 刘晓燕, 柴长鹏, 周文策. 术前免疫营养对胰十二指肠切除患者疗效的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(3):301-309. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.007  
Cite this article as: Liu XY, Chai CP, Zhou WC. Meta-analysis of the efficacy of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(3):301-309. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.007