肠内营养剂对原发性肝癌术后免疫功能及炎症因子的影响

王　瑛[1],袁鹤立[2],甄　珍[1],赵　欣[1],赵　利[1]
(1. 开滦总医院,河北 唐山 063000;2. 华北理工大学附属医院,河北 唐山 063000)

摘　要:[目的]评估肠内营养剂支持治疗对行肝切除术的原发性肝癌患者肝功能、免疫功能及炎症因子的影响。[方法]2015 年 1 月至 2016 年 12 月在我院接受肝切除手术的肝癌患者 91 例,观察组(42 例)患者给予早期肠内营养,对照组(49 例)患者给予传统术后饮食。[结果]两组患者术后 3d 时天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)及术后 7d 时 AST、ALT 水平比较差异均无统计学意义(P>0.05)。观察组术后 7d 时 ALB、TBIL 水平与对照组比较差异均有统计学意义(P<0.05);两组患者术后 3d CD4、CD8、CD4/CD8 水平比较差异均无统计学意义 (P>0.05)。观察组术后 7d CD4、CD8、CD4/CD8 水平明显高于对照组(P<0.05);两组患者术后 3d 时血清白细胞介素-1(IL-1)、血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平比较差异均无统计学意义(P>0.05)。观察组术后 7d 时 IL-1、IL-6、TNF-α 水平明显低于对照组(P<0.05)。观察组的胃肠功能恢复时间、平均住院日及术后并发症均低于对照组(P<0.05)。两组患者术后 1 年生存率比较无统计学差异(P>0.05)。[结论]早期肠内营养支持治疗行肝切除术的原发性肝癌患者可以促进肝功能恢复,改善术后免疫抑制状态,降低体内炎症反应,可促进术后胃肠功能恢复、缩短住院日、减少术后并发症,对预后恢复具有一定的临床意义。

主题词:肠内营养;肝切除术;肝癌;肝功能;炎症因子
中图分类号:R735.7　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1671-170X(2019)07-0641-05
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.07.B011

Effects of Immunologic Function and Inflammatory Factors of Enteral Nutrition Support in Patients with Liver Cancer After Hepatectomy

WANG Ying[1],YUAN He-li[2],ZHEN Zhen[1],ZHAO Xin[1],ZHAO Li[1]
(1.*Kailuan General Hospital*,*Tangshan* 063000,*China*;2.*North China University of Science and Technology Affiliated Hospital*,*Tangshan* 063000,*China*)

Abstract:[Objective] To investigate effects of liver function,immunologic function and inflammatory factors in patients with liver cancer with hepatectomy by treatment of enteral nutrition support. [Methods] The clinical data of 91 patients with liver cancer undergoing liver resection in our hospital from January 2015 to December 2016 were analyzed. The observation group (42 patients) received early enteral nutrition,and the control group(49 patients) received liquid food and semiliquid food. [Results] The difference in the level of AST,ALT,ALB and TBIL at 3d after operation,and the difference in the level of AST and ALT at 7d after operation in two groups were not statistically significant (P>0.05). The ALB and TBIL levels in the observation group at 7d were statistically different from those in the control group(P<0.005). The levels CD4,CD8 and CD4/CD8 in the observation group were higher than those in the control group in 7d after the operation,and the difference was statistically significant(P<0.05). The levels of IL-1,IL-6 and TNF- in observation group were significantly lower than those in the control group at 7d after the operation(P<0.05). The gastrointestinal function recovery time,hospitalization days and postoperative complications in observation group were lower than those in control group (P<0.05). There was no difference in the 1 year survival rate between two groups(P>0.05). [Conclusions] Early enteral nutrition therapy can promote the recovery of liver function,improve the immunosuppressive status of patients after surgery,reduce the inflammation in the body. It can also promote postoperative gastrointestinal function recovery,shorten hospitalization days and reduce postoperative complications. It has important clinical significance in prognosis of patients with hepatocellular carcinoma underwent hepatectomy recovery.

Subject words:enteral nutrition;hepatectomy;liver cancer;liver function;inflammatory factors

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20181452)
通信作者:王瑛,主治医师,硕士;开滦总医院肝胆外科,河北省唐山市新华东道 57 号(063000);E-mail:klyy1892@163.com
收稿日期:2018-06-30;**修回日期**:2018-08-15

目前原发性肝癌的治疗手段是以手术治疗为主,但是术后患者可以出现如低蛋白血症、水电解质紊乱、肝性脑病、代谢性脑病、感染等。经过十多年的发展,加速康复外科理念在外科领域,如胃肠外科、肝胆外科、乳腺外科等已经广泛开展并得到进一步深化[1]。一般将营养治疗分为肠内营养(enteral nutrition,EN)和肠外营养(parenteral nutrition,PN)。术后传统的进食要求是待胃肠功能恢复出现肠道排气后才开始进食，而术后长时间禁食可以导致肝脏损伤和腔静脉感染[2]。所以,目前临床上对患者术后肠内营养支持治疗愈发重视,且有早期肠内营养(early enteral nutrition,EEN)的概念提出。研究表明术后早期肠内营养治疗可以促进伤口愈合、减少术后感染、改善肝功能、促进胃肠功能恢复、缩短住院日等优点[3]。本文主要对比分析口服肠内营养剂和经口进食的方法对行肝切除术后的肝癌患者肝功能、免疫及炎症因子的影响,旨在为肝癌患者术后治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015 年 1 月至 2016 年 12 月在我院接受半肝切除手术的肝癌患者 91 例,均经过病理确诊为原发性肝癌,均采取半肝切除术式,且均为同一组手术医师手术。研究方案获开滦总医院伦理委员会批准。

纳入条件:(1)临床及病理学检查明确诊断为原发性肝癌;(2)术后病理为肝细胞性肝癌;(3)肿瘤临床分期为Ⅰ、Ⅱ期,且无血管癌栓;(4)肿瘤部位未经过放化疗或其他抗肿瘤治疗;(5)学历、文化社会背景职业等无特殊限制;(6)知情同意,并签署知情同意书。

排除条件:(1)术前接受新辅助化疗或放疗;(2)肝功能 Child-Pugh 分级 C 级;(3)合并糖尿病、肾功能不全、血液系统疾病、自身免疫性疾病、心血管疾病;(4) 术后不能耐受或者更改肠内营养治疗方案;(5) 术前未达到有效控制乙型肝炎病毒的患者;(6)合并其他恶性肿瘤、丙肝后肝硬化的患者;(7)特殊人群,如心理精神疾病、妊娠或哺乳期患者;(8)不同意本临床观察,或拒绝签署知情同意书者。

本研究符合纳入患者 91 例,其中观察组 42 例,对照组 49 例。两组受试者在性别、年龄、体质指数、营养评分(NRS2002)、肿瘤直径、是否合并乙肝后肝硬化、术中出血量、阻断肝门时间及次数、肝功能 Child-Pugh 分级、吸烟史及饮酒史等资料差异均无统计学意义(P>0.05)(Table 1)。

Table 1 Comparison of general data of patients in two groups

Features		Observation group(n=42)	Control group (n=49)	$t/\chi2$	P
Male/Female		33/9	41/8	0.388	0.534
Age(years old)		48.3±11.7	46.5±9.8	0.798	0.427
BMI(kg/m^2)		24.8±1.9	24.3±2.1	0.951	0.344
NRS2002 score		3.5±1.5	3.7±1.6	0.768	0.444
Tumor size(cm)		3.8±1.6	3.6±1.4	0.635	0.527
Cirrhosis after Hepatitis B	Yes	32	39	0.153	0.696
	No	10	10		
Intraoperative blood loss(ml)		259.6±21.7	272.8±24.6	0.876	0.381
Time of hepatic portal occlusion(min)		19.6±5.4	20.8±4.9	0.713	0.477
Number of hepatic portal blockage		1.7	1.6	0.768	0.444
Child-Pugh grade	A	40	45	0.052	0.820
	B	2	4		
Smoking history	Yes	27	38	1.951	0.163
	No	15	11		
Drinking history	Yes	24	33	1.006	0.316
	No	18	16		

1.2 方 法

1.2.1 治疗方法

两组患者术后 24h 内给予静脉置管滴注静脉营养液,术后 24h 开始,非蛋白质热量采用脂肪乳和葡萄糖进行供给,供给比例为 2:3,疗程 5d。两组患者采用不同的营养支持治疗中能量配比均按照热量每日 105KJ/kg，氮供给按照每日 0.2g/kg 标准进行,总液量 50ml/(kg·d)。两组患者术后 24h 内均给予乳果糖口服液(100ml/瓶),术后 6h 开始口服 15ml,每日 3 次。ALB 低于 28g/L 时需要补充人血白蛋白。

观察组患者术后 12h 内给予肠内营养混悬剂(TP-MCT)总量 100~125ml,术后 24~48h 给予患者口服总量 250~500ml,3d 后总量 750~1000ml,4d 后可根据耐受情况，逐渐增加口服剂量，最大至 2000ml,疗程 7d。

对照组患者术后待胃肠功能恢复后予传统术

后饮食指导，先予流食，如水、牛奶、米汤等，可逐步过渡到半流食，如稀粥、细面条汤、鸡蛋羹、酸奶等。

1.2.2 检测方法

两组患者手术前、术后3d、7d空腹静脉血10ml，采用全自动生化检测仪测定两组患者肝功能指标：天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、白蛋白（albumin，ALB）、总胆红素（total bilirubin，TBIL）。采用流式细胞仪测量CD4、CD8计数，并计算CD4/CD8比值。白细胞介素-1（interleukin-1，IL-1）、血清白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）采用酶联免疫吸附实验（ELISA）法进行测定。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，进行t检验。计数资料使用卡方检验。两组患者术后累积生存率比较采用Kaplan-Meier曲线计算，比较采用Log-rank检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 手术前后肝功能指标比较

两组患者术前肝功能AST、ALT、ALB、TBIL水平比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。两组患者手术后肝功能AST、ALT、TBIL水平先升高后降低，两组患者ALB水平先下降后升高，两组患者术后3d时AST、ALT、ALB、TBIL及术后7d时AST、ALT水平比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。观察组术后7d时ALB、TBIL水平与对照组比较差异有统计学意义（$t=11.642$，$P=0.007$；$t=2.884$，$P=0.005$）（Table 2）。

2.2 手术前后免疫功能比较

两组患者术前CD4、CD8、CD4/CD8水平比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。两组患者术后3d、7d时的CD4、CD8水平先下降后上升，两组患者术后3d时CD4、CD8、CD4/CD8水平比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。观察组患者术后7d时CD4、CD8、CD4/CD8水平与对照组比较差异有统计学意义（$P=0.031$）（Table 3）。

2.3 手术前后相关炎症因子水平比较

两组患者术前IL-1、IL-6、TNF-α水平比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。两组患者术后3d、7d时IL-1、IL-6、TNF-α水平先升高后下降，两组患者术后3d IL-1、IL-6、TNF-α水平比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。观察组患者术后7d的IL-1、IL-6、TNF-α水平与对照组比较差异有统计学意义（$P=0.027$）（Table 4）。

2.4 术后胃肠功能恢复、术后住院日及并发症比较

两组患者术后胃肠功能恢复指标及术后住院时间比较差异均有统计学意义（$P<0.05$），胃肠功能恢复指标包括肠鸣音出现时间、肝门排气时间、肛门排便时间比较差异有统计学意义（Table 5）。术后并发症包括肺感染、胆汁瘘、膈下脓肿、肝功能衰竭、胸腹水、出血及切口感染，两组患者术后并发症比较差异均有统计学意义（$\chi^2=4.306$，$P=0.038$）（Table 6）。

2.5 术后1年生存期比较

观察组患者术后3月、6月、9月、12月生存率与

Table 2 Comparison of AST, ALT, ALB and TBIL levels before and after operation in two groups

Group	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(μmol/L)
Observation group				
Preoperative	39.76±13.74	45.25±22.51	46.32±7.41	15.07±5.61
3d after operation	106.27±46.09*	143.68±62.47*	34.94±5.54*	24.16±8.34*
7d after operation	67.35±35.16*#	68.39±40.53*#	36.47±3.39*#▼	15.21±6.47#▼
Control group				
Preoperative	38.68±14.97	48.29±22.83	49.75±6.03	14.94±5.73
3d after operation	97.33±43.21*	148.95±58.26*	33.07±5.46*	21.56±8.01*
7d after operation	68.87±36.06*#	68.42±39.21*#	33.83±5.17*#	17.49±5.24*#

*: Compared with preoperative, $P<0.05$; #: Compared with 3d after operation, $P<0.05$; ▼: Compared with Control group, $P<0.05$.

Table 3 Comparison of CD4, CD8 and CD4/CD8 levels before and after operation in two groups

Group		CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
Observation group	Preoperative	32.06±2.14	33.48±2.27	1.16±0.16
	3d after operation	28.59±1.97*	29.15±1.64*	1.18±0.11
	7d after operation	32.63±1.81*#▼	31.68±1.51*#▼	1.41±0.15*#▼
Control group	Preoperative	31.82±2.33	32.15±2.04	1.09±0.14
	3d after operation	27.54±2.01*	26.98±1.82*	1.14±0.12
	7d after operation	28.79±1.65*#	28.54±1.76*#	1.16±0.13

*: Compared with preoperative, $P<0.05$; #: Compared with 3d after operation, $P<0.05$; ▼: Compared with Control group, $P<0.05$.

Table 4 Comparison of serum levels of IL-1,IL-6 and TNF-α before and after operation in two groups

Group		IL-1(pg/ml)	IL-6(pg/ml)	TNF-α(pg/ml)
Observation group	Preoperative	44.73±8.91	18.68±3.67	40.35±7.52
	3d after operation	58.17±9.56*	235.72±22.15*	62.51±9.44*
	7d after operation	48.32±7.83*#▼	87.21±14.92*#▼	47.89±8.13*#▼
Control group	Preoperative	44.96±8.14	18.92±2.94	41.18±8.27
	3d after operation	58.38±10.21*#	234.59±21.72*	62.28±10.15*
	7d after operation	63.85±10.51	165.71±19.48*#	69.27±10.39*#

*:Compared with preoperative,$P<0.05$;#:Compared with 3d after operation,$P<0.05$;
▼:Compared with Control group,$P<0.05$

Table 5 Comparison of postoperative gastrointestinal function recovery index and postoperative hospital stay in two groups

Index	Observation group(n=42)	Control group (n=49)	t	P
Bowel sounds time(h)	12.8±3.5	16.4±4.2	11.480	0.032
Anal exhaust time(d)	2.9±0.6	3.1±0.4	10.622	0.042
Defecation time(d)	3.8±1.9	5.3±2.1	18.724	0.028
Postoperative hospital-ization time(d)	12.8±2.9	17.5±3.2	22.436	0.021

Table 6 Comparison of postoperative complications in two groups

Postoperative complications	Observation group (n=42)	Control group (n=49)
Pulmonary infection	1	3
Bile fistula	0	1
Subphrenic abscess	0	1
Hepatic failure	0	1
Hydrothorax and ascites	2	4
Postoperative hemorrhage	1	2
Incisional infection	0	1
Total	4	13

Table 7 Comparison of survival rate in two groups

Group	N	Survival rate(%)				χ^2	P
		3m	6m	9m	12m		
Observation group	42	100.00	95.24	88.10	76.19	1.036	0.309
Control group	49	97.96	89.80	81.63	69.39		

对照组患者比较差异无统计学意义（$\chi^2=1.036$,$P=0.309$)(Table 7)。

3 讨 论

肝肿瘤切除术后患者常表现出代谢功能紊乱，如何改善患者术后能量及营养物质代谢、提高肝脏功能对提高肝切除术的近远期疗效具有重要的临床意义。近年来，临床上对于肝癌术后已开始普及术后及早进行肠内营养支持治疗，其具有无创、营养物质的代谢途径方便、更容易被肠黏膜吸收，可以防止肠道内微生物发生移位，减少诱发机会性感染，同时还可以减少肝胆并发症的产生[4]。肠内营养剂为混悬性液体，以短肽蛋白质，脂肪含量低，不含膳食纤维，易消化吸收，口感易被接受等特点，其本身含有的脂类为中链三酰甘油（medium chain triglycerides，MCT)无需消化酶分解而被吸收，更适合胆盐缺乏的术后肝癌患者的脂肪利用吸收。国外有研究证实肠内营养剂可以减少患者胃肠、胰腺手术后感染率并缩短住院时间[5-6]。

本研究发现两组患者手术后 AST、ALT、TBIL 水平先升高后降低，两组患者 ALB 水平先下降后升高，两组患者术后 3d、7d 时 AST、ALT 水平比较差异均无统计学意义。两组患者术后 3d 时 ALB 水平无差异，但术后 7d 时观察组 ALB 水平显著性高于对照组，说明观察组患者的肝脏合成白蛋白能力更强，肠内营养剂减少分解代谢，并促进机体合成。观察组术后 7d 时 TBIL 水平明显低于对照组，说明肠内营养剂支持治疗可以改善患者术后胆红素的代谢功能，促进胆酸和胆盐的代谢，可以促进肝脏功能的恢复。与本研究结果相似，有研究指出，肠内营养剂支持治疗可以改善原发性肝癌患者的预后，促进肝功能、蛋白质合成与代谢恢复[7]。

本研究中两组患者术后 3d、7d 时 CD4、CD8 水平先下降后上升，组间两组患者术后 3d 时 CD4、CD8、CD4/CD8 水平比较无统计学差异($P>0.05$)。观察组术后 7d 时 CD4、CD8、CD4/CD8 水平明显高于对照组，提示肠内营养剂支持治疗可以促进术后免疫功能恢复，改善术后免疫功能的抑制状态，这对预防患者术后感染具有重要意义。IL-1 可以协同刺激抗原提呈细胞和 T 细胞活化来促进抗体合成，并且诱导肝脏内急性期蛋白质合成，吸引中性粒细胞，引起

炎症介质释放[8]。IL-6 可以刺激活化的 B 细胞增殖合成分泌抗体,还可以刺激肝细胞合成急性期蛋白,直接参与炎症反应的发生[9]。TNF-α 对机体免疫功能起到一定的调节作用,促进 T 细胞及其他杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤[10]。本研究中,两组患者术后 3d、7d 时 IL-1、IL-6、TNF-α 水平先升高后下降,两组患者术后 3d 时 IL-1、IL-6、TNF-α 水平比较差异均无统计学意义。观察组术后 7d 时 IL-1、IL-6、TNF-α 水平明显低于对照组,显示肠内营养剂支持治疗可以降低肝癌患者术后血清 IL-1、IL-6、TNF-α 水平,减少患者术后发生炎症损伤的风险。

此外,本研究结果显示,两组患者术后 1 年内的生存期比较无统计学差异,但观察组患者的胃肠功能恢复时间及术后住院时间均比对照组患者快,肠内营养剂可以促进患者术后胃肠功能恢复和缩短术后住院时间,这与部分相关研究结果相似[11]。此外,术后口服肠内营养剂可以缩短患者住院日,减轻术后患者及家属的心理压力及经济负担,而且观察组患者术后并发症包括肺感染、胆汁瘘、膈下脓肿、肝功能衰竭、胸腹水、出血及切口感染,低于对照组患者,提示肠内营养剂可以减少肝癌患者术后并发症的发生。

综上所述,肠内营养剂支持治疗可以促进原发性肝癌患者术后肝功能、胃肠功能恢复,改善术后免疫抑制状态,减轻体内炎症反应,而且可以缩短术后住院时间、减少术后并发症,对促进术后恢复具有重要的临床意义。

参考文献:

[1] Adamina M,Kehlet H. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization:a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery[J]. Surgery,2011,149(6):830-840.

[2] Li JS. The reasonableness of the first choice of enteral nutrition[J]. Parenteral & Enteral Nutrition,2013,20(6):321-322. [黎介寿. 首选肠内营养的合理性[J]. 肠外与肠内营养,2013,20(6):321-322.]

[3] Kauffmann RM,Hayes RM,Vanlaeken AH,et al. Hypocaloricenteral nutrition protects against hypoglycemia associated with intensive insulin therapy better than intravenous dextrose[J]. Am Surg,2014,80(11):1106-1111.

[4] Xu GH,Lu SP,Xie CJ,et al.Clinical value of early postoperative enteral nutrition for elderly hepatocellular carcinoma patients after live resection[J]. The Practical Journal of Cancer,2013,28(6):722-724. [徐国辉,吕赛平,解长佶,等. 老年肝癌患者肝癌切除术后早期肠内营养支持治疗的临床价值[J]. 实用癌症杂志,2013,28(6):722-724.]

[5] 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 pancreatoduodenectomy [J]. Surgery,2014,155(1):124-133.

[6] Li G,Ren J,Wang G,et al. Preoperative exclusive enteral nutrition reduces the postoperative septic complications of fistulizing Crohn's disease[J]. Eur J Clin Nutr,2014,68(4):441-446.

[7] Wang Y. Change of nutritional status in treatment of primary liver cancer after TACE[J]. Parenteral & Enteral Nutrition,2015,22(5):282-284. [王瑛. 肠内营养支持治疗原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后病人的营养状况变化[J]. 肠外与肠内营养,2015,22(5):282-284.]

[8] Lin J,Liu P. Early enteral nutrition influence inflammatory factor and intestine permeability in servere acute pancreatitis patients[J]. Jiangxi Medical Journal,2011,46(4):308-310. [蔺军,刘丕. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎炎症因子和肠通透性的影响[J]. 江西医药,2011,46(4):308-310.]

[9] Zhang LH,Wang J,Sun GJ,et al. Effects of early enteral nutrition in patients with severe acute inflammatory cytokine levels and immune function [J]. Journal of Hainan Medical University,2015,21(6):758-761. [张立海,王娇,孙国娟,等. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者炎症细胞因子水平及免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报,2015,21(6):758-761.]

[10] Li D,Tu YJ,Chen Z,et al. Effects of early enteral nutrition on inflammatory factors and lymphocytes in patients with rectal cancer[J]. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China,2016,26(12):1428-1430. [李迪,涂永久,陈战,等. 早期肠内营养对直肠癌手术患者炎症因子及淋巴细胞的影响[J]. 西南国防医药,2016,26(12):1428-1430.]

[11] Hui Y,Bian XJ,Mao L,et al. Preoperative enteral nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. Medicine,2015,94(46):e2006.