

肠内营养对原发性肝癌 TACE 术后患者肠屏障和免疫功能的影响

赵欣¹, 王瑛¹, 甄珍¹, 袁鹤立², 赵利¹

1. 开滦总医院肝胆外科三病区, 河北 唐山 063000;

2. 华北理工大学附属医院儿科, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 探讨肠内营养对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术(TACE)术后患者肠屏障和免疫功能的影响。**方法** 选择 2015 年 1 月至 2018 年 1 月开滦总医院择期进行 TACE 术的原发性肝癌患者 126 例为研究对象,按照随机数表法分为对照组及肠内营养组,各 63 例;对照组患者术前术后均予以流质饮食,肠内营养组在对照组基础上加用肠内营养制剂进行肠内营养支持治疗;对比两组患者治疗前后血清内毒素、血浆二胺氧化酶(DAO)活性水平、血红蛋白(Hb)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清白蛋白(Alb)、活化部分凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)等指标的变化以及两组患者治疗前后营养风险筛查(NRS)-2002 评分。观察肠内营养对患者免疫功能的影响并对其安全性进行分析。**结果** 治疗后两组 DAO、血清内毒素、APTT、ALT、NRS-2002 评分等指标明显下降,肠内营养组明显低于对照组($P < 0.01$);治疗后两组 Hb、Alb、FIB 等指标均上升,肠内营养组明显高于对照组($P < 0.01$)。治疗后两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均上升,且肠内营养组明显高于对照组($P < 0.05$);治疗后两组 CD8⁺ 下降,肠内营养组明显低于对照组($P < 0.05$)。肠内营养组并发症发生率明显低于对照组(11.11% vs 26.98%, $\chi^2 = 5.147$, $P = 0.023$)。**结论** TACE 术后的原发性肝癌患者应用肠内营养支持治疗有利于术后的恢复,可以改善营养状况和肠屏障功能,增强患者自身免疫力,减少术后并发症。

关键词: 原发性肝癌; 肝动脉化疗栓塞术; 肠内营养; 肠屏障; 免疫功能

中图分类号: R 735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)05-0600-04

Impacts of enteral nutrition on postoperative intestinal barrier and immune function in patients with primary liver cancer after TACE

ZHAO Xin*, WANG Ying, ZHEN Zhen, YUAN He-li, ZHAO Li

* The Third Division of Hepatobiliary Surgery Department, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Corresponding author: WANG Ying, E-mail: klyy1892@163.com

Abstract: Objective To investigate the effects of enteral nutrition on postoperative intestinal barrier and immune function in patients with primary hepatocellular carcinoma (PHC) after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods**

A total of 126 PHC patients undergoing TACE in Kailuan General Hospital from January 2015 to January 2018 were selected and divided into control group and enteral nutrition group according to the random number table method ($n = 63$, each). The fluid diet was given before and after surgery in control group, and enteral nutrition support treatment was added in enteral nutrition group based on fluid diet. The changes of serum endotoxin, plasma diamine oxidase (DAO), hemoglobin (Hb), alanine aminotransferase (ALT), serum albumin (Alb), activated partial thrombin time (APTT), fibrinogen (FIB) and Nutrition Risk Screening-2002 (NRS-2002) scores were observed before and after treatment. The impact and safety of enteral nutrition on immune function was analyzed. **Results** After treatment, levels of DAO, serum endotoxin, APTT, ALT and NRS-2002 scores significantly decreased in two groups and were significantly lower in enteral nutrition group than those in control group (all $P < 0.01$); levels of Hb, Alb and FIB significantly increased in both groups and were statistically higher in enteral nutrition group than those in control group (all $P < 0.01$); levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ increased in both groups and were significantly higher in enteral nutrition group than those in control group (all $P < 0.05$), and CD8⁺ level decreased in both groups and was in enteral nutrition group significantly lower than that in control group ($P <$

0.05)。The incidence of complications in enteral nutrition group was significantly lower than that in control group (11.11% vs 26.98%; $\chi^2 = 5.147, P = 0.023$)。Conclusion Enteral nutrition support is conducive to the postoperative recovery, improve the nutritional status and intestinal barrier function and enhance the patient's autoimmunity with less complications in PHC patients receiving TACE.

Key words: Primary hepatocellular carcinoma; Transcatheter arterial chemoembolization; Enteral nutrition; Intestinal barrier; Immune function

Fund program: Project of Key Subject of Medical Science Research in Hebei Province (20181452)

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,肝脏是人体最大的内分泌器官,且仅 30% 的肝脏发挥其正常功能即可满足人体代谢所需,故而临床认为手术切除是最佳的治疗方法,但原发性肝癌一般发现时已经处于中晚期或其本身合并有病毒性肝炎以及肝硬化等,导致患者失去手术机会。因此,肝动脉化疗栓塞术(TACE)成为失去手术机会患者的主要治疗手段,而术后营养状况对患者是否需要再次 TACE 治疗以及术后疾病的进展、预后等方面均有重要的影响^[1-2]。目前,营养支持治疗已经是患者治疗和康复的重要组成部分,营养支持治疗是临床常用的辅助治疗手段,包括肠内营养、肠外营养以及二者联合治疗,其中肠内营养是临床营养支持治疗的重点^[3-4]。早期经口给予营养是手术患者营养的首选方式,营养支持疗法可避免手术后营养不足的风险,考虑到营养不良和喂养不足是术前、术后并发症的风险因素,故肠内营养支持治疗对于任何有营养风险的手术患者尤为重要^[5-6]。本研究探讨肠内营养支持治疗对原发性肝癌患者 TACE 术后的营养状况、肠屏障功能、免疫功能及术后并发症的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2018 年 1 月开滦总医院择期进行 TACE 术的原发性肝癌患者 126 例为研究对象,按照随机数表法将所选患者分为对照组和肠内营养组,各 63 例。其中对照组男 41 例,女 22 例,年龄 46~73(52.0 ± 13.6)岁。肠内营养组男 43 例,女 20 例,年龄 45~69(50.0 ± 13.8)岁;两组患者一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。本研究经开滦总医院伦理委员会批准。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 63$)

组别	男/女 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	病理类型(例)	
				原发性 肝细胞癌	胆管 细胞癌
对照组	41/22	52.0 ± 13.6	20.25 ± 2.91	60	3
肠内营养组	43/20	50.0 ± 13.8	20.31 ± 2.90	58	5
χ^2/t 值	0.143	0.819	0.116	0.534	
P 值	0.705	0.414	0.908	0.465	

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)经临床、影像学以及病理学确诊为原发性肝癌且符合相关诊断标准^[7]; (2)于开滦总医院进行择期 TACE 术治疗; (3)预计生存时间大于 1 年; (4)患者及家属知情同意,签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)入院时合并其他部位转移癌、肝性脑病、上消化道出血、自发性腹膜炎等并发症者; (2)存在甲状腺机能亢进及糖尿病等内分泌疾病者; (3)乙肝病毒复制活跃者; (4)既往有胃肠、胆道手术史者; (5)瘤体过大或小肝癌者(瘤体 $> 7 \text{ cm}$ 或 $< 3 \text{ cm}$)。

1.3 方法 术前 4 周运用营养风险筛查 2002(NRS-2002)^[8]对所有患者进行营养风险评估。对照组患者于术前术后均予以流质饮食,其余遵医嘱处理;肠内营养组患者的营养方式为,对有营养不良风险的患者,术前、术后予以流质饮食,加用短肽型肠内营养剂百普素(生产企业:纽迪西亚制药公司;批准文号:H20100287;规格:125 g/袋)。根据患者耐受情况的不同,肠内营养剂的服用原则为“由少到多、逐渐适应”,每日 400~600 kcal,每天分 3~6 次服用。

1.4 观察指标及评定标准 (1)对比两组患者治疗前后血清内毒素、血浆二胺氧化酶活性(DAO)、血红蛋白(Hb)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清白蛋白(Alb)、纤维蛋白原(FIB)水平和活化部分凝血酶时间(APTT)等指标的变化以及两组患者治疗前后 NRS-2002 评分。(2)免疫功能:治疗前后抽取患者静脉血液,通过抗凝、冷冻后保存备用。使用流式细胞术检测淋巴细胞亚群情况,包括 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 。所有操作按照试剂盒上说明书以及实验室要求规范进行。(3)并发症:包括上消化道出血、肝肾综合征、肝性脑病、自发性腹膜炎、胸腹水等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件包处理数据。计量资料采用成组 t 检验和配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组相关临床指标比较 治疗前两组 DAO、血清内毒素、Hb、Alb、APTT、FIB、ALT、NRS-2002 评分等指标比较无统计学差异 ($P > 0.05$)；治疗后两组 DAO、血清内毒素、APTT、ALT、NRS-2002 评分等指标明显下降，肠内营养组明显低于对照组 ($P < 0.01$)；治疗后两组 Hb、Alb、FIB 等指标均上升，肠内营养组明显高于对照组 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 两组治疗前后细胞免疫功能比较 治疗前两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较无统计学差异 ($P > 0.05$)，治疗后两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均上升，且肠内营养组明显高于对照组 ($P < 0.05$)；治疗后两组 CD8⁺ 下降，肠内营养组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组并发症发生情况比较 肠内营养组并发症发生率明显低于对照组 (11.11% vs 26.98%， $P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组相关临床指标比较 ($n = 63, \bar{x} \pm s$)

指标	对照组	肠内营养组	t 值	P 值
DAO(U/L)				
治疗前	16.13 ± 4.52	16.27 ± 2.80	0.209	0.835
治疗后	15.25 ± 4.19 ^a	4.31 ± 1.57 ^a	19.406	0.000
血清内毒素(EU/L)				
治疗前	78.76 ± 25.13	76.12 ± 24.57	0.596	0.552
治疗后	36.13 ± 12.09 ^a	14.82 ± 10.51 ^a	10.559	0.000
Hb(g/L)				
治疗前	122.52 ± 20.13	121.58 ± 20.15	0.262	0.793
治疗后	130.35 ± 20.17 ^a	139.54 ± 8.16 ^a	3.353	0.001
Alb(g/L)				
治疗前	40.25 ± 5.21	40.27 ± 6.20	0.020	0.984
治疗后	42.59 ± 5.23 ^a	47.37 ± 5.15 ^a	5.169	0.000
APTT(s)				
治疗前	42.50 ± 5.18	42.42 ± 5.30	0.086	0.932
治疗后	40.89 ± 5.41 ^a	36.97 ± 5.79 ^a	3.927	0.000
FIB(g/L)				
治疗前	1.72 ± 0.62	1.83 ± 0.65	0.972	0.333
治疗后	2.14 ± 0.43 ^a	3.22 ± 0.48 ^a	13.302	0.000
ALT(U/L)				
治疗前	242.61 ± 32.17	251.36 ± 30.25	1.573	0.118
治疗后	177.42 ± 20.25 ^a	61.32 ± 16.84 ^a	34.989	0.000
NRS-2002 评分(分)				
治疗前	3.12 ± 1.06	3.08 ± 1.14	0.204	0.839
治疗后	2.05 ± 0.91 ^a	0.81 ± 0.12 ^a	10.723	0.000

注：与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后细胞免疫功能比较 ($n = 63, \bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
肠内营养组				
治疗前	54.25 ± 8.92	38.73 ± 5.84	31.57 ± 4.03	1.23 ± 1.45
治疗后	62.04 ± 7.12 ^a	50.52 ± 4.22 ^a	24.24 ± 4.15 ^a	2.08 ± 1.02 ^a
对照组				
治疗前	54.81 ± 9.25	37.50 ± 5.21	32.21 ± 4.12	1.16 ± 1.26
治疗后	58.16 ± 6.12 ^{ab}	43.17 ± 5.87 ^{ab}	26.74 ± 4.67 ^{ab}	1.61 ± 1.26 ^{ab}

注：与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与肠内营养组比较，^b $P < 0.05$ 。

表 4 两组并发症发生情况比较 (例)

组别	例数	自发性 腹膜炎	上消化 道出血	肝肾 综合征	肝性 脑病	胸腹水	合计 [例(%)]
对照组	63	4	2	3	3	5	17(26.98)
肠内营养组	63	3	1	1	1	1	7(11.11)
χ^2 值							5.147
P 值							0.023

3 讨论

手术切除是原发性肝癌的最佳治疗手段，但肝癌早期一般无明显临床症状，一经发现基本处于中晚期，导致患者失去手术时机，故而原发性肝癌患者的手术切除者仅占 10% ~ 15%，因此 TACE 术成为失去手术时机的原发性肝癌患者的主要治疗手段^[9]。肝癌的程度越严重，则其消化道症状越明显，患者的营养状况也越差。调查表明，多数患者的肝癌均由肝硬化继发而来，患者的肝功能受损且伴有不同程度营养不良，而营养不良对肝癌的并发症以及预后均存在严重的影响。所以对原发性肝癌患者进行良好的营养干预对提高患者的抗癌治疗耐受力，改善患者的营养状况，降低并发症具有重要意义，而营养支持治疗应以口服营养方法为主，故而，肠内营养是 TACE 术后营养支持治疗的关键^[10-11]。

营养支持治疗是目前临床的辅助治疗手段，其包括肠内营养以及肠外营养，而肠外营养往往无法满足患者所需^[12]。且机体与营养物质直接接触的是肠黏膜细胞，若肠黏膜细胞长期缺乏与营养物质的接触，极易造成肠黏膜萎缩，从而引起机体的免疫功能下降。因此，对于 TACE 术后患者，肠内营养支持治疗十分重要。其首先可确保患者的营养所需，其次还可促进患者的胃肠激素分泌，保护肠屏障功能，同时还可以避免肠黏膜萎缩所造成的机体免疫下降。

本研究应用的短肽型肠内营养剂是一种复方制剂。该肠内营养剂能减轻肠道负担并迅速提供能量，且价格便宜，口感相对较好，患者易于接受。相关研究表明，该肠内营养制剂可更好的维持患者的氮平衡，且运用该制剂的患者，其每日肠道氮吸收达到 93%^[13]。TACE 术后进行肠内营养支持治疗不仅可有效改善患者机体的高代谢状态，对患者的氮平衡以及器官功能起到明显的维持作用，还可以为肠道提供足够的营养供给，维持肠黏膜完整，保护肠屏障，减少肠毒素的吸收，从而降低患者肠源性感染的可能^[14-15]。此外，肠内营养治疗使营养物质直接经肠道吸收，可改善肝门静脉的血液供应状况，有效避免肝胆并发症的发生^[16-17]。因此，肠内营养在改善肝功能、促进胃肠动力等方面均优于肠外营养^[18]。此

外还有研究表明,手术前后对患者进行营养评估,对存在营养风险者,若预测其在 5 d 内无法进食,或经口摄入量过少等,均应给予肠内营养治疗^[19-20]。

本研究结果显示,肠内营养组血清内毒素、血浆 DAO 水平明显优于对照组,表明 TACE 术后进行肠内营养支持治疗可改善肠屏障功能,减少肠道毒素的吸收。肠内营养组 Hb、ALT、Alb、APTT、FIB 及 NRS-2002 评分等均明显优于对照组,表明肠内营养支持治疗对患者术后营养状态有明显促进作用,同时一定程度上保护了患者肝功能以及凝血功能,有效避免肝破裂出血及消化道出血等并发症的发生。同时护肝作用可有效减缓肝功能失代偿,进而降低腹膜炎、胸腹水及肝性脑病等的发生率。而肠屏障功能的改善,一定程度上改善了患者的自身免疫水平,对免疫力有提高作用,因此肠内营养组的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平要优于对照组。

综上所述,TACE 术后的原发性肝癌患者应用肠内营养支持治疗有利于其术后的恢复,可改善营养状况和肠屏障功能,增强患者自身免疫力,减少术后并发症的发生。

参考文献

[1] 王前程,陈炜,陈大庆,等. 动脉灌注蟾酥、丹参、苦参碱联合 TACE 对肝癌患者免疫功能的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2013,22(7):632-634.

[2] 王庆华,管清海. 生态免疫肠内营养支持对高位肠痿病人免疫和肠黏膜屏障功能的影响[J]. 肠外与肠内营养,2014,21(5):260-262,266.

[3] Yu G, Chen G, Huang B, et al. Effect of early enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function in elderly patients with esophageal cancer or cardiac cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(3):299-305.

[4] 马英,孙韬,李玉苓,等. 原发性肝癌 TACE 术后射频消融联合生物治疗对免疫功能及血管内皮生长因子的影响研究[J]. 河北医药,2016,38(12):1828-1832.

[5] 张海鸣,潘瑞蓉,周科军. 早期谷氨酰胺强化联合百普力肠内营养支持对老年胃癌患者术后营养、免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(21):107-110.

[6] 沈凌鸿,郑贵军,袁亚松,等. 重症急性胰腺炎早期肠内营养的临床研究[J]. 中国临床研究,2014,27(12):1494-1496.

[7] 王伟林.《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》解读[J]. 华西医学,2018,33(4):385-387.

[8] 顾良军,詹斯·康卓普,雷米·梅耶,等. 营养风险筛查 2002 改善临床结局[J]. 中华临床营养杂志,2013,21(3):133-139.

[9] 张俊烁,周家德,彭淮都,等. 益生菌联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者肠道免疫功能的影响[J]. 中国临床研究,2016,29(1):55-58.

[10] 苗同国,马立伟,王立静,等. 中药联合 TACE 对原发性肝癌患者免疫功能的影响[J]. 武警医学,2016,27(9):928-931.

[11] 孙羽. 不同营养方式对严重腹部创伤术后患者营养状态和肠屏障功能的影响[J]. 重庆医学,2016,45(1):97-99.

[12] 雍伟. 早期肠内免疫微生态营养对原发性肝癌患者术后临床疗效的影响[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(3):328-332.

[13] 唐梅,邓天芝,陈忠礼,等. 肝动脉灌注(TACE)术后使用小牛脾提取物对晚期肝癌患者免疫功能影响研究[J]. 陕西医学杂志,2015,44(11):1476-1478.

[14] 熊睿. 大鼠应激后接受肠内营养联合双歧杆菌黏附素干预的实验研究[J]. 海南医学院学报,2016,22(4):324-327.

[15] 郭世奎,王昆华,陈嘉勇,等. 肠内营养对 AIDS 患者肠屏障功能影响的研究[J]. 实用医学杂志,2014,30(12):2011-2012.

[16] 刘萍,宋春华,田丽. 两种营养评估方法在原发性肝癌病人中的应用比较[J]. 肠外与肠内营养,2015,22(1):26-28.

[17] 鱼晓波,阮征,黄海龙,等. 食管癌术后早期肠内营养对肠黏膜屏障功能及免疫功能的影响[J]. 临床外科杂志,2013,21(1):39-42.

[18] 刁红亮,佟箫兵,吴鹏,等. 进展期胃癌术后早期肠内营养对免疫功能和肠功能恢复的影响[J]. 实用临床医药杂志,2014,18(9):156-157.

[19] 李荣振. 早期免疫型肠内营养对老年胃癌手术患者免疫功能的影响[J]. 中国临床研究,2014,27(7):816-817.

[20] 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.

收稿日期:2018-11-20 修回日期:2018-12-22 编辑:王国品

(上接第 599 页)

[2] 袁禧先,张蒙蒙,曹雅,等. Survivin shRNA-APC 双基因共表达稳转株对 HT-29 结肠癌细胞裸鼠皮下移植瘤组织新生血管形成的影响[J]. 中国综合临床,2018,34(3):223-227.

[3] 袁禧先,段厚羽,曹锋,等. Survivin shRNA 和 APC 片段双基因的载体构建及其在 HT-29 细胞的表达[J]. 医学研究生学报,2016,29(4):369-374.

[4] 吐尔逊阿衣·买买提明,马春华,王琳. 子宫内膜癌中 ER、PR、Ki67 的表达及其临床意义[J]. 新疆医学,2016,46(11):1384-1386.

[5] 马志君,吉洁. Ki67 与肿瘤关系的研究进展[J]. 中国医疗前沿,2012,7(7):15-17.

[6] 秦娟,晏伟,王三喜,等. Ki67、p53 及 EGFR 在胃癌组织中的表达水平及临床意义[J]. 实用癌症杂志,2017,32(1):37-39,43.

[7] 余苗萃,姜毅,刘涛,等. 肠艾舒对小鼠 CT-26 大肠癌组织 Ki67 和 PCNA 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(4):52-54,58.

[8] 袁禧先,温超,曹雅,等. Survivin shRNA-APC 双基因共表达慢病毒载体对 HT-29 结肠癌细胞裸鼠皮下移植瘤生长情况的影响[J]. 医学研究生学报,2017,30(6):584-590.

收稿日期:2018-12-25 修回日期:2019-01-26 编辑:王国品