临床研究 文章编号:0253-3626(2010)01-0100-03

肠内免疫营养在原发性肝癌肝切除术治疗中的价值

陈心焕

(广西省钦州市第二人民医院普外科,钦州 535000)

【摘 要】目的:探讨原发性肝癌肝切除术围手术期实施肠内免疫营养支持对其免疫功能及预后的影响。方法:将 2003 年入我院行肝切除术治疗的原发性肝癌患者 58 例随机分为免疫营养支持组和常规营养对照组,其他处理一致。检测入院时、术后第 1 d 和术后第 7 d 时免疫功能;随访 5 年,比较两组的预后。结果:肝切除术前肝癌患者 CD3+、CD4+、CD8+ 和 CD4+/CD8+ 含量两组间水平相当。术后第 1 d,CD3+、CD4+、CD8+ 含量较术前明显下降;两组间没有差异。术后第 7 d,CD3+、CD4+、CD8+ 含量较术后第 1 d 均有上升; 而干预组较对照组上升更为明显。干预组和对照组 1、2、3、4、5 年生存率分别为 82.8%、70.2%、39.6%、22.6%、20.6%和 74.6%、50.1%、25.4%、21.5%、19.5%。其术后 1 年、2 年和 3 年生存率干预组优于对照组,而 4、5 年生存率两组则相当,而 2 组术后总体生存干预组优于对照组(χ^2=3.547,P=0.025),多因素分析调整后干预组与对照组对术后生存影响的 OR 值为 0.649,95.0% CI 为 0.614~0.686。结论:肠内免疫营养支持一定程度上能改善原发性肝癌肝切除术围手术期患者的免疫抑制,并能改善术后生存。

【关键词】原发性肝癌;肝切除术;营养支持;免疫功能;预后

【中国图书分类法分类号】R657.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-07-29

The value of enteral immunonutrition in therapeutic hepatectomy for patients with primary liver cancer

CHEN Xin-huan

(*Department of Surgerg, the Second People' Hospotal of Qinzhou*)

【Abstract】*Objective*: The aim of this study was to investigate the immune function and prognosis for patients with primary hepatic cancer who implemented the perioperative enteral immunonutrition support for hepatectomy. *Methods*: 58 cases of patients with primary hepatic cancer in our hospital in 2003 treated with liver resection were randomly divided into nutritional support for immune nutrition group and conventional control group. Immune function was detected on admission, 1st day and 7th after surgery; 5-year follow-up was performed to compare the prognosis of the two groups. *Results*: Concentration level of CD3+, CD4+, CD8+ and CD4+/CD8+ in preoperative hepatectomy were the same between the two groups. On the first day after surgery, CD3+, CD4 +, CD8 + content decreased significantly; there was no difference between the two groups. On the 7th day after surgery, CD3+, CD4 +, CD8 + content increased; and the intervention group increased more significantly. 1, 2, 3, 4, and 5-year survival rates in intervention group and control group were 82.8%, 70.2%, 39.6%, 22.6%, 20.6% and 74.6%, 50.1%, 25.4%, 21.5%, 19.5%. The survival rate was higher in the intervention group than the control group at 1-year, 2-year and 3-year, while the 4 and 5-year survival rate of the two groups was same, and the intervention group had better overall survival compared with the control group (χ^2 = 3.547, P = 0.025). The OR value for enteral immunonutrition support impacting postoperative survival was 0.649 after multivariate analysis adjusted, with 95.0% CI of 0.614-0.686. *Conclusion*: Enteral immunonutrition support can ameliorate immune suppression in hepatectomy for patients with primary liver cancer during perioperative period, and it also can improve postoperative survival.

【Key words】Primary hepatic cancer; Hepatectomy; Nutritional support; Immune function; Prognosis

既往的研究[1,2]已经证实原发性肝癌(Primary hepatic cancer, PHC)肝切除术后围手术期会出现明显的免疫抑制,并可能加重术后的炎症反应、抑制残肝的再生能力[3],影响术后恢复。本研究通过对实行肝切除术的 PHC 患者围手术期给予肠内免疫营养支持,观察其对免疫功能及预后的影响,评价其治疗价值。

作者介绍:陈心焕(1972-),男,主治医师,研究方向:肝胆外科。

1 资料与方法

1.1 临床资料

以 2003 年 1 月 12 月入我院行肝切除术治疗的 PHC 患者为研究对象。纳入标准:①符合中华外科学会肝脏外科学

组制定的《原发性肝癌外科治疗方法的选择》方案中原发性肝癌肝切除的手术适应证[4]；②对本研究知情同意；③临床及随访资料完整，可供分析利用。排除标准：①有自身免疫系统疾病及免疫功能紊乱者；②肝移植患者；③合并有心血管、肾和造血、免疫系统等严重原发性疾病、精神病患者等影响疗效判断者。共入选患者 58 例。其中男 41 例，女 17 例；年龄 48～72 岁，平均年龄（59.6±5.1）岁

1.2 分组与干预方法

按照入院顺序随机分为免疫营养支持组和常规营养对照组，各 29 人。免疫营养支持组男 22 例，女 7 例；平均年龄（59.1±4.9）岁；TNM 分期：Ⅰ期 24 例、ⅢA 期 3 例、ⅣA 期 2 例；肝功能分级 Child-Pugh A 级 25 例，B 级 4 例；肿瘤 <5 cm 的小肝癌 5 例，5～10 cm 的大肝癌 16 例，>10 cm 的巨大肝癌 8 例。常规营养对照组男 19 例，女 10 例；平均年龄（59.8±5.6）岁；TNM 分期：Ⅰ期 26 例、ⅢA 期 3 例、ⅣA 期 0 例；肝功能分级 Child-Pugh A 级 27 例，B 级 2 例；肿瘤 <5 cm 的小肝癌 6 例，5～10 cm 的大肝癌 15 例，>10 cm 的巨大肝癌 8 例。2 组患者在性别、年龄、肿瘤分期、肝功能分级、肿瘤大小等方面均相当（$P>0.05$），具有基线可比性。患者入院分组完成后即开始术前营养支持。两组均按照平均摄入热量 104.6～146.6 kJ（25～35kCal）/（kg·d），氮 0.15～0.2g/（kg·d）[5] 等热量、等氮给予肠内营养支持。常规营养对照组给予普通的肠内营养制剂（NUTRISON，荷兰 Nutricia 公司），免疫营养支持组给予免疫增强型肠内营养制剂（IMPACT，荷兰 Nutricia 公司）。能进食者口服，不能进食者在放射介入引导下放置经鼻空肠营养管，予空肠喂养。术前营养支持 7～10 d。术后 1 d 即通过空肠喂养开始肠内营养，第 1 d 热量和氮量减半，第 2 d 给予全量，持续至术后 7 d。2 组患者其他的治疗和处理均一致。

1.3 免疫功能的检测

2 组患者分别于入院时、术后第 1 d 和术后第 7 d 清晨抽取患者静脉血 5 ml，用肝素抗凝，血样经红细胞裂解液溶解红细胞，充分混和后 2 300 r/min 离心 30 min，收集淋巴细胞，PBS 洗细胞 1 次，淋巴细胞垂悬于含有 4%FBS（小牛血清）的 PBS 中。细胞浓度为 2×10^7 个 /ml。取淋巴细胞悬液 0.1 ml，加入荧光异硫氰酸荧光素（Fluoresce inisothiocyanate，FITC）或藻红蛋白（phycoerythrin，PE）标记的鼠抗人单克隆抗体 CD3+、CD4+、CD8+（美国 Coulter 公司）各 20 μl，20℃温育 10 min，流式细胞仪（美国 BD 公司）检测，计数 5 000 个淋巴细胞中各标记细胞的百分率。

1.4 随访

2 组均进行为期 5 年的随访。术后半年内每月复诊 1 次，半年后每 2 个月复诊 1 次，1 年后 3 个月复诊 1 次，3 年后每半年复诊 1 次。复诊时查肝功、AFP、彩超、肝血管照影或碘化油 CT。未复诊者用书信或电话随访，每年 1 次。以失访、死于其他疾病和到达随访期者定义为截尾数据。

1.5 统计学方法

连续变量以均数±标准差表示，组间比较采用配对 t 检验。采用 Kaplan-Meier 曲线描述术后生存，Log-Rank 检验比较术后生存，并采用多因素 COX 比例风险模型校正。$P\leq0.05$ 为差异有统计学意义。采用 SPSS15.0 统计软件进行分析。

2 结 果

2.1 围手术期免疫状况的改变

肝切除术前肝癌患者 CD3+、CD4+、CD8+ 和 CD4+/CD8+ 含量两组间水平相当，具有基线可比性。术后第 1 d，CD3+、CD4+、CD8+ 含量较术前明显下降，患者的细胞免疫功能受到明显抑制；而采用免疫营养支持的干预组和采用常规营养支持的对照组 CD3+、CD4+、CD8+ 含量组间也没有出现差异。术后第 7 d，CD3+、CD4+、CD8+ 含量较术后第 1d 均有上升，差异有统计学意义；而干预组较对照组上升更为明显。详见表 1。

2.2 随访情况

至 2009 年 1 月完成 5 年系统随访时，共 7 例失访，随访率 87.9%。干预组和对照组中位生存时间分别为 35 个月和 30 个月。干预组和对照组 1、2、3、4、5 年生存率分别为 82.8%、70.2%、39.6%、22.6%、20.6% 和 74.6%、50.1%、25.4%、21.5%、19.5%。其术后 1 年、2 年和 3 年生存率干预组优于对照组，而 4、5 年生存率两组则相当，而两组术后总体生存干预组优于对照组（$\chi^2=3.547$，$P=0.025$）。2 组术后生存见图 1。经多因素分析调整后，干预组与对照组对术后生存影响的 OR 值为 0.649，95.0% CI 为 0.614~0.686。

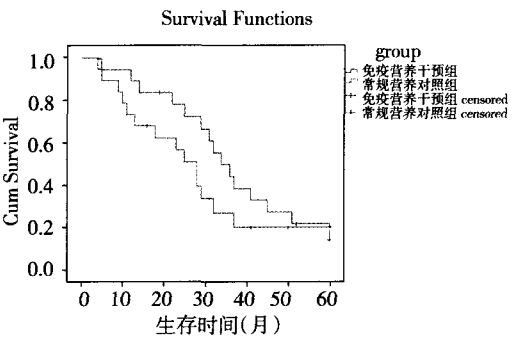


图 1 PHC 肝切除术后 5 年随访情况

表 1 围手术期免疫状况的改变（n=58）

分组	入院时				术后 1 d				术后 7 d			
	CD3+	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+	CD3+	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+	CD3+	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+
干预组	53.4±4.5	33.5±2.4	32.7±2.3	1.1±0.1	40.5±1.2[b]	26.4±1.5[b]	27.1±1.5[b]	1.1±0.1	48.6±3.1[ab]	31.2±2.1[ab]	31.4±1.5[ab]	1.3±0.1[ab]
对照组	54.1±4.6	32.9±2.1	31.4±2.4	1.1±0.1	40.2±1.3[b]	26.2±1.3[b]	26.9±1.4[b]	1.1±0.1	44.2±2.4[bc]	28.1±1.6[bc]	315±1.4[bc]	1.1±0.1[bc]

注：[a] 为同一时间点与对照组比 $P<0.05$；[b] 为同组内与入院时比 $P<0.05$；[c] 为同组内与术后 1 d 比 $P<0.05$

表 2 PHC 肝切除术预后的 COX 模型分析

	B	SE	Wald	*P*	OR Exp(B)	OR 95.0% CI
免疫营养	-0.432	0.112	3.587	0.012	0.649	0.614-0.686
术前 AFP 水平	0.214	0.094	3.471	0.015	1.239	1.114-1.364
TNM 分期	0.987	0.456	5.124	0.005	2.683	2.351-3.015
Child-Pugh 分级	1.234	0.524	6.247	0.000	3.435	3.004-3.866

3 讨 论

肝癌细胞可以通过分泌 TGF-β 等抑制性因子下调巨噬细胞的活性和免疫功能，因此 PHC 本身就存在免疫功能的抑制。外科手术是 PHC 首选的治疗方式，由于手术应激的作用，会使术后患者的免疫功能进一步下降[2,6]。免疫功能的低下会使肿瘤细胞逃离机体的免疫监视，使肿瘤更具侵蚀性和恶性转移倾向。很多方法[7-8]设计用来增强肝切除术后机体的免疫活性。近年来研究发现精氨酸(Arginine，Arg)、谷氨酰胺(Glutamine，Gln)、ω23 多不饱和脂肪酸等营养基质能以特定方式刺激免疫细胞，增强免疫应答，减轻有害或过度的炎症反应，免疫营养是肿瘤患者营养支持的发展方向[9]。本组尝试通过免疫营养来改善 PHC 患者肝切除术后的免疫功能低下。

本组所采用的免疫营养为荷兰 Nutricia 公司产品 IMPACT，其配方是每 100 ml IMPACT 含能量 418kJ、碳水化合物 13.4g、蛋白质 5.6g、总脂肪 2.8g、其中 ω23 脂肪酸占总脂的 10.5%、ω26 脂肪酸占 8.3%、精氨酸 1.25g、核苷酸 0.12g。本组在患者入院时，术前 7~10 d 就开始给予，并维持到术后 7 d。并且在入院时、术后第 1 d 和术后第 7 d 分 3 次检测患者的免疫功能。机体的细胞免疫指标主要包括淋巴细胞总数(TLC)、T 淋巴细胞亚群(包括 CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+)。CD4+ 细胞能促进效应细胞抗肿瘤作用，CD8+ 主要起免疫抑制作用，CD4+/CD8+ 比值可作为衡量肿瘤患者免疫抑制程度的重要指标，低 CD4+、低 CD4+/CD8+ 及高 CD8+ 对机体免疫状态不利[10]。本组即以流式细胞仪分别检测了患者外周血中 CD3+、CD4+、CD8+ 和 CD4+/CD8+ 的含量。结果表明术后第 1 d，CD3+、CD4+、CD8+ 含量较术前明显下降，患者的细胞免疫功能受到明显抑制；但采用免疫营养支持的干预组和采用常规营养支持的对照组 CD3+、CD4+、CD8+ 含量组间也没有出现差异。而至术后第 7 d，CD3+、CD4+、CD8+ 含量较术后第 1 d 均有上升，并且而干预组较对照组上升更为明显。这提示免疫营养能改善 PHC 肝切除术围手术期患者的免疫抑制，但显效时间要到术后 1 周左右。

同时，本研究还对该组患者进行了为期 5 年的系统随访，以观察免疫营养支持对 PHC 肝切除术的远期效果。结果表明术后 1 年、2 年和 3 年生存率干预组优于对照组，而 4、5 年生存率两组则相当，而两组术后总体生存干预组优于对照组。免疫营养对生存的改善作用主要体现在术后前 3 年。这是否和免疫营养支持时间过短有关，Arg、Gln、ω23 多不饱和脂肪酸这类免疫营养物质是否需要长期应用，这还待进一步研究证实。

为进一步探讨免疫营养在 PHC 肝切除术后预后的改善作用，本组进一步采用多因素 COX 比例风险进行分析，以排除其他可能影响预后的混杂因素的干扰。黄金球等[11]研究表明患者的年龄、肿瘤包膜形成、肿瘤包膜浸润、门脉癌栓、微血管浸润、肿瘤直径和肿瘤早期复发对 PHC 肝切除术预后有影响。将这些变量引入 COX 比例风险模型分析，经多因素分析调整后，干预组与对照组对术后生存影响的 OR 值为 0.649，95.0% CI 为 0.614~0.686。免疫营养是影响 PHC 肝切除术后预后独立因素，为保护性因素。

总之，本研究表明肠内免疫营养支持一定程度上能改善 PHC 肝切除术围手术期患者的免疫抑制，并可能改善术后生存。免疫营养操作简单，安全无毒副作用，因此对于 PHC 肝切除术围手术期值得采用。

参 考 文 献

[1] Kato T，Sato Y，Takahashi S，et al. Involvement of natural killer T cells and granulocytes in the inflammation induced by partial hepatectomy [J]. Journal of Hepatology，2004，40(2)：285-290.

[2] 陈祖兵，丁佑铭，梁力健，等.肝切除术对原发性肝癌患者免疫功能影响[J].临床外科杂志，2007，15(12)：822-825.

[3] 郭跃华，余小舫，鲍世韵，等.围手术期肠内免疫营养对肝硬化大鼠肝切除术后机能的影响[J].中国临床营养杂志，2005，13(6)：380-384.

[4] 中华外科学会肝脏外科学组. 原发性肝癌外科治疗方法的选择[J].消化外科，2004，3(6)：453-456.

[5] Kondrup J，Muller M J . Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease[J]. J Hepatol，1997，27 (1) ：239-247.

[6] 黎 进，张治平，李 涛，等.原发性肝癌患者肝切除术前后免疫细胞表型分析[J].岭南现代临床外科，2004，4(3)：179-182.

[7] Monika E，Horva' tha，Gonza R，et al. Effect of silibinin and vitamin E on restoration of cellular immune response after partial hepatectomy[J]. Journal of Ethnopharmacology，2001，77(3)：227-232.

[8] Isbert C，Ritz J，Roggan A，et al. Enhancement of the immune response to residual intrahepatic tumor tissue by laser-induced thermotherapy(LITT) compared to hepatic resection[J]. Lasers in Surgery and Medicine，2004，35(5)：284-292.

[9] Wu G H，Zhang Y W，Wu Z H. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients[J]. World J Gastroenterol，2001，7 (2)：357-362.

[10] Ormandy L A，Hillemann T，Wedemeyer H ，et al. Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma[J].Cancer Res，2005，65 (6) ：2457-2464.

[11] 黄金球，彭民浩，邹全庆，等.原发性肝癌切除术后预后因素的 Cox 模型分析[J].肿瘤防治研究，2009，36(2)137-140.

(责任编辑：冉明会)