文章编号:0253－3626(2003)01－0072－03

脂肪乳剂对食管癌术后细胞因子和免疫功能的影响

高宗炜[1]，李良彬[2]，王淑军[3]，姜达志[1]

(1.山东省临沂市人民医院胸外科，山东 276003；2.重庆医科大学临床学院胸外科，重庆 400016；
3.山东省沂南县人民医院外一科，山东 276000)

【摘 要】目的：本研究探讨脂肪乳剂对食管癌术后炎症反应和免疫功能的影响。方法：采用前瞻性、随机、对照设计，将 33 例食管癌切除术病人随机分成 2 组，A 组(15 例)为对照组接受不含脂肪乳剂的肠外营养，B 组(18 例)接受含有脂肪乳剂的肠外营养。2 组病人的一般临床情况、非蛋白热量分布一致。分别于术前术后不同时段测定血清中 IL－6、IL－10 浓度、T 细胞亚群和 NK 细胞活性。结果：术后 1、3 天两组血清 IL－6 水平均显著升高，且 B 组显著高于 A 组。血清 IL－10 与 IL－6 变化相似。术后 3 天血清 IL－6 浓度与 IL－10 浓度显著正相关。术后血清 IL－6/IL－10 比值显著升高，术后 7 天 B 组显著高于 A 组。术后 CD_4^+/CD_8^+、NK 细胞活性均显著降低，术后 10 天 B 组 CD_4^+/CD_8^+ 比值显著低于 A 组。术后 3 天 CD_4^+/CD_8^+ 比值与术后 1 天 IL－6 水平显著正相关。结论：高应激病人输注脂肪乳剂能增加细胞因子产生并促进免疫抑制。

【关键词】食管癌切除术；高炎症反应；细胞免疫；脂肪乳剂
【中国图书分类法分类号】R459.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－03－21

Effects of soybean oil emulsion on cytokines and immune function after esophagectomy

GAO Zongwei, et al

(*Department of Thoracic Surgery, Linyi People's Hospital*)

【Abstract】*Objective*: The purpose of this randomized, controlled, clinical study was to investigate the effects of soybean oil emulsion on inflammatory response and immune function after surgery for esophageal cancer. *Methods*: Patients who underwent esophagectomy were divided into two groups. Group A($n = 15$), the control group, received fat－free parenteral nutrition(PN). Group B($n = 18$) received PN with soybean oil emulsion. There was no signficant difference between the two groups in regard to clinical backgrounds or non－protein calorie. *Results*: In both groups, the serum levels of IL－6 were significantly higher on the first and third postoperative days. IL－6 levels in group B, however, were significantly higher than in group A. The serum concentration of IL－10 showed a trend similar to that of IL－6. Serum IL－6 showed a significant positive correlation with IL－10 on the 3rd day after the operation. The ratio of IL－6 to IL－10 increased after the operation in both groups, and significant differences were observed between the two groups. CD_4^+/CD_8^+ and NK cell activity significantly decreased postoperatively. Also, between group A and B there were statistically significant differences in CD_4^+/CD_8^+. Suppression of cellular immunity correlated significantly with serum IL－6, and was preceded by a rise in serum IL－6. *Conclusion*: Perioperative PN with excessive levels of soybean oil emulsion after a severely stressful operation has been shown to increase the production of inflammatory cytokines and promote immunosuppression.

【Key words】Esophagectomy; Hyperinflammatory response; Cell－mediated immunity; Soybean oil emulsion

食管癌切除产生的高应激反应，足以引起术后的免疫抑制，而后者增加手术后的感染率和死亡率[1]。随着临床肠外营养的广泛开展，脂肪乳剂对免疫系统的影响日益受到重视。本研究探讨脂肪乳剂对食管癌术后炎症反应和免疫功能的影响，为改善高应激病人的临床预后提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

33 例食管癌病人，男 29 例，女 4 例，平均年龄 54 岁(32～74 岁)。病人诊断经病理证实，行开胸食管癌切除、胃代食管吻合术，并要求：①术前肝肾功能正常；②无内分泌及代

作者介绍：高宗炜(1970－)，男，硕士，主治医师，主要研究方向：肺及食管外科。

谢性疾病;③术前及术后 1 周均未接受放疗、化疗及免疫治疗;④术后无并发症。

病人随机分成:A 组(15 例,对照组),接受不含脂肪乳的肠外营养;B 组(18 例,实验组),接受含有脂肪乳的肠外营养。术后第 1 日开始营养支持,时间 1 周。表 1 示两组病人的非蛋白热量、热/氮比值无显著差异($P<0.05$)。

表 1 营养支持热量分布

热量分布	A 组	B 组
糖类(g/kg/d)	8.33±1.47	6.25±1.27
脂肪(g/kg/d)	0	1.25±0.24
氮源物质(g/kg/d)	0.23±0.04	0.21±0.06
非蛋白热量(cal/kg/d)	36.12±8.36	37.31±7.43
热/氮比值	153±31	164±37

1.2 *检测指标和方法*

分别于术前(D_0)及术后 1、3、7、10 天(D_1、D_3、D_7、D_{10})采集空腹静脉血置冰箱待检。主要试剂有人 IL-6 和 IL-10ELISA 试剂盒(ADI & ALexis 公司)等。细胞因子测定采用 ELISA 双抗夹心法;T 细胞亚群采用 SPA 花环法;NK 细胞活性采用 MMT 法。

1.3 统计学处理

计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。$P<0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 一般情况

两组病人的年龄、性别、体重、手术时间和输血量均无显著差异($P>0.05$)。

2.2 血清 IL-6 和 IL-10

血清 IL-6 水平术后明显升高,术后 1 天升至最高峰,较术前有非常显著性差异($P<0.01$)(表 2)。术后 3、7 天 B 组 IL-6 水平显著高于 A 组($P<0.05$)。

血清 IL-10 与 IL-6 变化相似。术后两组病人均显著升高,术后第 1 天升至最高峰,较术前有非常显著差异($P<0.01$)。术后 3 天 B 组 IL-10 水平亦显著高于 A 组($P<0.05$)。

血清 IL-6/IL-10 比值术后均升高。术后第 7 天 B 组显著高于 A 组($P<0.05$)。术后第 3 天血清 IL-6I浓度与IL-10浓度呈显著正相关($r=0.31$,$P<0.05$)。

表 2 血清 IL-6 和 IL-10 变化

	A 组	B 组
IL-6(pg/ml)		
D_0	3.41±0.52	5.23±1.38
D_1	389.82±115.53*	412.13±136.36*
D_3	121.21±53.56*	145.54±65.91*=
D_7	33.17±14.61	46.22±38.74=
IL-10(pg/ml)		
D_0	2.43±0.64	4.12±1.19
D_1	124.21±36.86*	142.20±50.21*
D_3	78.24±23.66*	90.31±26.52*=
D_7	25.61±2.53	23.45±6.52
IL-6/IL-10		
D_0	1.41±0.62	1.26±0.13
D_1	3.14±0.31	2.90±0.89
D_3	1.54±0.28	1.61±0.76
D_7	1.32±0.61	1.97±0.49=

*与 D_0 比较 $P<0.01$,=与 A 比较 $P<0.05$

2.3 T 细胞亚群和 NK 细胞活性

术后 3 天两组 CD_4^+/CD_8^+、NK 细胞活性均显著降低($P<0.01$)(表 3),术后 10 天 B 组 CD_4^+/CD_8^+ 显著低于 A 组($P<0.05$)。

表 3 细胞免疫功能变化

	A 组	B 组
CD_4^+/CD_8^+		
D_0	1.23±0.13	1.17±0.15
D_3	0.76±0.08*	0.76±0.12*
D_{10}	1.10±0.11	0.95±0.12=
NK(%)		
D_0	36.78±8.26	38.12±9.23
D_3	34.26±11.20*	35.48±6.57*
D_{10}	40.28±8.74	39.43±5.49

*与 D_0 比较 $P<0.01$,=与 A 比较 $P<0.05$

2.4 IL-6 与 CD_4^+/CD_8^+ 的相关性

术后 3 天 CD_4^+/CD_8^+ 比值与术后 1 天血清 IL-6 浓度呈显著正相关($r=0.42$,$P<0.05$),本组数值为合并两组实验数据。

3 讨论

目前公认宿主的 T 淋巴细胞是免疫监视系统的主要功能细胞。T 细胞亚群 CD_4^+/CD_8^+ 比值是决定机体免疫功能的中心环节。据临床实验观察,按 T 细胞亚群和 NK 细胞活性评估的食管癌病人细胞免疫功能,在输注脂肪乳的实验组与对照组间

比较无统计学意义,但含脂肪乳剂的 PN 可明显减少 CD_4^+/CD_8^+ 比值,说明食管癌根治术后输注脂肪乳剂可增强免疫抑制。

细胞因子在应激诱导的免疫抑制中起重要作用。IL-6 是一种表示外科创伤的高炎症状态和急性期反应的敏感指标[2]。有人认为 IL-6 要比其他急性期反应蛋白升高得早。本研究发现血清 IL-6 水平术后明显升高,而输注脂肪乳的实验组显著高于对照组。本实验中的血清 IL-6 水平反映了手术创伤的严重程度,很明显食管癌术后高炎症反应经脂肪乳治疗后进一步加重。尽管这些 IL-6 抗炎作用足以对抗术后早期的高炎症反应,但这种长时间、高强度的对抗性调节的最终结果是免疫抑制[1]。本研究还发现,术后 3 天的 CD_4^+/CD_8^+ 比值与术后 1 天的 IL-6 水平显著相关。说明细胞介导的免疫功能相对较晚才受到影响,需在术后早期的炎症反应过后才能检测到。

本实验还发现,血清 IL-10 术后两组均显著升高,术后第 3 天输注脂肪乳的实验组显著高于对照组。IL-10 可消除机体的高炎症反应,也可通过抑制 TH_1 细胞下调免疫活性,因此 IL-10 被认为是一种免疫抑制细胞因子[3]。本实验 IL-10 升高可解释食管癌术后病人对某些病原体的易感性。在本实验中,脂肪乳组的 IL-6/IL-10 长时间的高比值表明脂肪乳可促进机体释放亲炎性细胞因子,而不是减少抗炎性细胞因子产生;而且,IL-6 和 IL-10 的高度相关性提示,抑制机体炎症反应可减少抗炎性细胞因子产生。总之,高炎症反应可促进机体的免疫抑制。

目前国内市场上的脂肪乳剂仅来自大豆油,其亚油酸含量占 54%。已知 n-6 系列脂肪酸-亚油酸,是花生四烯酸的前体物质。动物实验表明,花生四烯酸分解产生的前列环素(PGE_2)可提高机体炎症反应并促进免疫抑制[4]。本临床研究亦有类似的发现,高应激病人输注含大剂量亚油酸的脂肪乳剂能增加细胞因子产生、促进免疫抑制。最近有研究发现经口或经肠补充二十碳五烯酸(EPA)能显著降低血清 IL-6 水平,减轻术后免疫抑制[5]。有必要对此进行更深入的研究,以改善高应激病人的免疫功能。

参 考 文 献

[1] Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, et al. Changes in immune function following surgery for esophageal carcinoma[J]. Nutrition, 1999; 15(10): 760-766.

[2] Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery [J]. Surgery, 1992; 111(2): 201-209.

[3] Klava A, Windsor ACJ, Farmery SM, et al. Interleukin-10. A role in the development of postoperative immunosuppression[J]. Arch Surg, 1997; 132(4): 425-429.

[4] Surette ME, Whelan J, Lu G, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty scids modify Syrian hamster platelet and macrophage phospholipid fatty acyl composition and eicosanoid synthesis: controlled study[J]. Biochim Biophys Acta, 1995; 1255(2): 185-191.

[5] Furukawa K, Tashiro T, Yamamori H, et al. Effects of soybean oil emulsion and eicosapentaenoic acid on stress response and immune function after a severely stressful operation[J]. Ann Surg, 1999; 229(2): 255-261.