



[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.09.016

<http://www.lcwzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2019.09.016>

Journal of Clinical Surgery, 2019, 27(9): 773-776

· 论著 ·

早期肠内免疫营养在全腹腔镜食管癌根治术后老年病人中的应用

徐延昭 张缜 郭强 张月峰 温士旺 朱永刚 王明博 黄超 田子强

[摘要] **目的** 通过对全腹腔镜食管癌根治术后的老年病人早期给予肠内免疫营养(EIN), 观察 EIN 对术后营养、免疫状况及临床结局的影响。**方法** 2015 年 5 月~2017 年 6 月在我院确诊食管鳞状细胞癌并行全腹腔镜食管癌根治术病人 96 例, 将病人按随机表分为肠内免疫营养组(EIN 组, 47 例)和普通肠内营养组(EN 组, 49 例)。两组均经空肠造口管给予 EN。观察两组术前 1 天和术后第 1、3、7 天的营养、免疫指标及术后首次肛门排气时间、术后肺炎发生率、住院时间等。**结果** 术后第 1 天两组病人各指标较术前均明显减低($P < 0.05$); 术后第 3 天两组病人各指标均呈上升趋势(均 $P < 0.05$); 术后第 7 天两组病人各指标继续呈上升趋势(均 $P < 0.05$), 其中 EIN 组上升幅度较快($P < 0.05$)。两组病人术后首次肛门排气时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 术后肺炎并发症例数及住院时间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 全腹腔镜食管癌根治术后的老年病人, 早期应用 EIN 可改善营养及免疫状态, 促进快速康复。

[关键词] 肠内免疫营养; 胸腔镜; 腹腔镜; 食管癌

The clinical application of postoperative early enteral immunonutrition in elderly patients after totally endoscopic esophagectomy XU Yanzhao, ZHANG Zhen, GUO Qiang, et al. (Department of Thoracic Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the nutritional status, immune function and clinical effectiveness of early enteral immunonutrition in elderly patients receiving totally endoscopic esophagectomy. **Methods** This randomized controlled trial enrolled 96 patients receiving totally endoscopic esophagectomy in Department of Thoracic Surgery of The Fourth Hospital of Hebei Medical University between May 2015 and June 2017. The patients were randomly divided into enteral immunonutrition group(EIN group, $n = 47$) and common enteral nutrition group(EN group, $n = 49$). Both groups received enteral nutrition through jejunostomy tube. Before operation and 1-, 3-, 7-day after operation, the levels of nutritional indexes and immune indexes were compared, the time of first postoperative anal exhaust, the number of postoperative infections and the length of hospitalization were also compared between the two groups. **Results** On the first day after operation, the nutritional indexes and immune indexes of the two groups were significantly lower than those before operation(all $P < 0.05$); On the 3th day after operation, the indexes of the two groups were increased(all $P < 0.05$); On the 7th day after operation, the rate of EIN group was faster than that of EN group($P < 0.05$). There were no significant differences in the time of first postoperative anal exhaust and the length of hospitalization($P > 0.05$). The number of postoperative pneumonia complications and the length of hospital stay were statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Enteral immunonutrition can improve the nutritional status and the immune response, promote the rapid recovery in elderly patients receiving totally endoscopic esophagectomy.

[Key words] enteral immunonutrition; thoracoscopy; laparoscopy; esophageal cancer

我国是食管癌高发国家, 全球每年约 70% 的病例发生在中国^[1]。随着人口老龄化, 老年病人在食管癌

病人中占有相当大的比例。目前, 外科手术仍是老年食管癌病人最主要的治疗手段。随着外科技术的进步, 食管癌切除术式由传统开胸逐渐向微创化发展, 特别是腹腔镜技术在食管癌外科领域的广泛应用使食管癌手术的并发症明显减少^[2]。肠内营养(EN)的应用越来越受到重视, 它所具有的保护胃肠道功能的优势, 已得到认可。我们对对全腹腔镜食管癌根治术后老年病人

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划资助项目(20170148)

作者单位: 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院胸五科(徐延昭、张缜、张月峰、温士旺、朱永刚、王明博、黄超、田子强); 河北大学附属医院胸外科(郭强)

通信作者: 田子强, Email: tizq12@vip.163.com

早期给予肠内免疫营养 (EIN), 观察肠内免疫营养 (EIN) 对术后营养免疫状况、生活质量及临床结局的影响。

对象与方法

一、对象

2015 年 5 月 ~ 2017 年 6 月在我院确诊食管癌并行全腔镜食管癌根治术病人 96 例。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 60 岁; (2) 术前病理确诊为食管鳞状细胞癌; (3) 营养风险筛查 2002 (NRS-2002) 评分 < 3 分; (4) 无远处转移; (5) 临床分期 I ~ III 期; (6) 术前 2 周内未使用清蛋白和或免疫增强剂者; (7) 均为 R0 切除。排除标准: 严重心、肝、肺、肾功能不全; 先天性氨基酸代谢异常或其他代谢性和变态性疾病者; 糖尿病和甲状腺功能疾病; 幽门梗阻或消化道梗阻; 术后发生吻合口漏者。96 例病人中, 其中男 58 例, 女 38 例。将 96 例病人按随机表 (由随机软件 NDST 提取) 分为 EIN 组 (47 例) 和 EN 组 (49 例)。两组病人年龄、性别、吸烟、酗酒、肿瘤位置、临床分期、术中出血等比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。均签署知情同意书, 本研究经过医院伦理委员会批准。

二、方法

1. 全腔镜下食管癌根治术: 两组病人术前准备相同, 禁食水 8 小时。手术当日晨起留置胃管。均在全麻下行全腔镜食管癌根治手术 (胸腔镜腹腔镜联合食管癌根治颈部吻合术), 术中均行空肠造口术。手术操作均由同一组医师完成。术中发现肿瘤侵犯其他脏器无法根治切除或损伤脾脏、肝脏或胰腺的病例予以剔除。术前 30 分钟预防应用抗生素, 术后应用自控式镇痛泵止痛 24 小时, 如疼痛难忍应用非甾体类抗炎药物, 避免使用阿片类药物止痛。

2. 营养支持: EIN 组采用华瑞公司生产的瑞能 (含 ω-3 多不饱和脂肪酸、精氨酸等), EN 组采用纽迪希亚

公司产品的百普力。两组病人给予相同的总热量, 按非蛋白质热量每天 104.65 kJ/kg。在术后第 1 天两组病人经空肠造口管给予 5% 葡萄糖 500 ml, 术后第 2 天给予目标热量的 1/3, 第 3 天给予 1/2, 第 4 天全量补充肠内营养液。应用全量营养液不足的部分由静脉营养补充, EN 温度控制在 38 ~ 42℃, 采用输液泵匀速泵入。

3. 观察指标: (1) 营养及免疫指标: 分别于术前 1 天, 术后第 1、3、7 天检查血清总蛋白 (TP)、前清蛋白、清蛋白、转铁蛋白、TLC、IgG; (2) 临床结局观察: 术后首次肛门排气时间, 术后肺炎发生例数, 住院时间。

三、统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件处理数据, 计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间单因素比较采用独立样本 t 检验, 双因素采用重复测量方差分析; 计数资料用例 (%) 表示, 用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病人营养指标比较: 处理方法与时间对总蛋白、前清蛋白、清蛋白、转铁蛋白均有交互作用 ($P < 0.05$)。处理方法对总蛋白、前清蛋白、清蛋白、转铁蛋白的影响, 主效应显著 ($P < 0.05$); 时间对总蛋白、前清蛋白、清蛋白、转铁蛋白的影响, 主效应显著 ($P < 0.05$)。 (1) 术前比较: TP、前清蛋白、清蛋白、转铁蛋白均无统计学差异 ($P > 0.05$)。 (2) 术后第 1 天: 各营养指标均明显下降, 与术前相比有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组组间比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。 (3) 术后第 3 天: 各指标呈上升趋势 ($P < 0.05$), 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (4) 术后第 7 天: 2 组病人各指标继续呈上升趋势 ($P < 0.05$), 其中 EIN 组上升幅度较快, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2. 两组病人免疫指标比较: 处理方法与时间对 TLC、IgG 均有交互作用 ($P < 0.05$)。处理方法对

表 1 两组病人一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 [例 (%)]		吸烟史 [例 (%)]		饮酒状况 [例 (%)]	
			男	女	吸	不吸	酗酒	非酗酒
EIN 组	47	64.81 ± 3.13	27 (57.4)	20 (42.6)	26 (55.3)	21 (44.7)	10 (21.3)	37 (78.7)
EN 组	49	65.04 ± 2.9	31 (63.3)	18 (36.7)	30 (61.2)	19 (38.8)	9 (18.4)	40 (81.6)
t/χ^2		0.378	0.340		0.340		0.128	
P		0.707	0.560		0.557		0.721	

组别	例数	肿瘤位置 [例 (%)]			临床分期 [例 (%)]			术中出血 (ml, $\bar{x} \pm s$)
		上段	中段	下段	I	II a	II b	
EIN 组	47	13 (27.6)	28 (59.6)	6 (12.8)	13 (27.7)	15 (31.9)	16 (34.0)	3 (6.4)
PN 组	49	12 (24.5)	28 (57.1)	9 (18.4)	12 (24.5)	17 (34.7)	15 (30.6)	5 (10.2)
t/χ^2		0.599			0.661			0.032
P		0.741			0.882			0.974

TLC、IgG 的影响,主效应显著 ($P < 0.05$);时间对 TLC、IgG 的影响,主效应显著 ($P < 0.05$)。(1)术前比较:TLC、IgG 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。(2)术后第 1 天:各指标均明显下降,与术前相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$),两组组间比较无统计学差异 ($P >$

0.05)。(3)术后第 3 天比较:各指标呈上升趋势(均 $P < 0.05$),组间比较无统计学差异 ($P = 0.543, 0.071$, 均 > 0.05)。(4)术后第 7 天:两组病人各指标继续呈上升趋势 ($P < 0.05$),其中 EIN 组上升幅度较快,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组病人营养指标比较(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TP				前清蛋白			
		术前	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天	术前	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天
EIN 组	47	54.44 ± 2.55	46.85 ± 3.05	51.66 ± 3.87	57.17 ± 3.63	266.16 ± 13.50	235.36 ± 13.75	249.25 ± 10.33	281.05 ± 13.25
EN 组	49	54.14 ± 2.64	46.66 ± 2.92	51.51 ± 3.86	55.23 ± 2.24	265.69 ± 13.16	235.78 ± 13.41	248.28 ± 9.89	274.47 ± 11.02
<i>F</i>		$F_{\text{组间}} = 1.762, F_{\text{时间}} = 265.877, F_{\text{交互}} = 2.586$				$F_{\text{组间}} = 0.962, F_{\text{时间}} = 440.64, F_{\text{交互}} = 3.424$			
<i>P</i>		$P_{\text{组间}} = 0.188, P_{\text{时间}} = 0.000, P_{\text{交互}} = 0.058$				$P_{\text{组间}} = 0.329, P_{\text{时间}} = 0.000, P_{\text{交互}} = 0.020$			

组别	例数	清蛋白				转铁蛋白			
		术前	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天	术前	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天
EIN 组	47	38.33 ± 3.05	35.33 ± 2.96	39.99 ± 2.81	44.44 ± 2.71	1.76 ± 0.17	1.61 ± 0.12	1.81 ± 0.12	1.94 ± 0.13
EN 组	49	38.12 ± 3.02	34.81 ± 2.21	39.04 ± 2.25	43.26 ± 2.23	1.75 ± 0.17	1.62 ± 0.13	1.79 ± 0.11	1.89 ± 0.96
<i>F</i>		$F_{\text{组间}} = 2.936, F_{\text{时间}} = 274.39, F_{\text{交互}} = 1.039$				$F_{\text{组间}} = 0.409, F_{\text{时间}} = 497.103, F_{\text{交互}} = 4.578$			
<i>P</i>		$P_{\text{组间}} = 0.090, P_{\text{时间}} = 0.000, P_{\text{交互}} = 0.379$				$P_{\text{组间}} = 0.524, P_{\text{时间}} = 0.000, P_{\text{交互}} = 0.005$			

表 3 两组病人免疫指标的比较(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TLC($10^9/L$)				IgG(g/L)			
		术前	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天	术前	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天
EIN 组	47	1.95 ± 0.55	1.58 ± 0.44	2.00 ± 0.43	2.13 ± 0.36	7.10 ± 1.53	5.21 ± 1.18	7.71 ± 1.66	9.39 ± 0.95
EN 组	49	1.94 ± 0.50	1.52 ± 0.32	1.88 ± 0.17	2.00 ± 0.15	7.08 ± 1.40	5.33 ± 1.2	7.53 ± 1.21	8.75 ± 0.77
<i>F</i>		$F_{\text{组间}} = 1.194, F_{\text{时间}} = 256.23, F_{\text{交互}} = 0.982$				$F_{\text{组间}} = 0.720, F_{\text{时间}} = 351.798, F_{\text{交互}} = 4.308$			
<i>P</i>		$P_{\text{组间}} = 0.277, P_{\text{时间}} = 0.000, P_{\text{交互}} = 0.405$				$P_{\text{组间}} = 0.398, P_{\text{时间}} = 0.000, P_{\text{交互}} = 0.007$			

3. 两组病人临床结局比较:(1)术后首次排气时间:EIN 组与 EN 组相近,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。(2)术后并发肺炎例数:EIN 组 14 例,EN 组 25 例,两组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);(3)住院时间:EIN 组与 EN 组相比,住院时间明显缩短,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组术后首次排气时间、感染并发症例数、住院时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	首次肛门排气	肺炎并发症	住院时间
		时间(天)	[例(%)]	(天)
EIN 组	47	3.34 ± 0.89	14(29.8)	12.11 ± 1.61
EN 组	49	3.51 ± 0.77	25(51.0)	13.31 ± 1.46
χ^2 值		1.002	4.484	3.833
<i>P</i> 值		0.319	0.034	0.000

讨 论

我国食管癌占到全球的一半,2015 年中国癌症资料显示,食管癌发病率在癌症发病率中居第 3 位,死亡率居第 4 位,男性病人中 60 岁以上占 70%^[3]。手术治疗仍为老年病人的首选治疗方法。与传统开胸手术相比,微创食管癌切除手术具有创伤小、术中出血少、

淋巴结清扫彻底、术后疼痛轻、5 年生存率高等优点^[4-5],但术后并发症(包括肺部感染、营养不良等)仍然是威胁老年病人生命与生活质量的主要因素。老年人各重要器官对手术创伤的耐受力低、机体防御功能下降,对病情的担忧、手术方面的恐惧等,都容易导致术后生活质量下降。

目前,EN 的重要性已经得到临床共识,只要肠功能存在,就应早期应用 EN^[6-7]。本研究中的 EIN 制剂瑞能中富含免疫增强剂 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸、精氨酸和抗氧化维生素 A、C、E 等营养物质。 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸主要包括 α -亚麻酸(ALA)、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA),是一种人体必需的脂肪酸,作为脂肪酸的主要成分参与人体的许多生理活动。有研究证实,早期应用 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸不仅可以促进肠道对脂肪的吸收,改善肠道吸收功能,并促进人体对维生素 A、D、E、K 的吸收,而且在肿瘤的预防、发生中有着重要作用,对肿瘤细胞生长和改善其对化疗药物的敏感性均有一定作用^[8]。精氨酸能活化巨噬细胞的抗肿瘤细胞毒效应,增加胸腺的自主信号转导,促进 T 淋巴细胞增殖和释放,增强巨噬细胞

的吞噬能力和自然杀伤细胞对肿瘤细胞的溶解作用^[9-10]。因此,含有免疫制剂的 EN 逐渐应用于临床。本研究显示,术后第 1 天,两组病人的营养和免疫指标均较术前明显下降,说明手术创伤及术后禁食导致了机体的高分解代谢及免疫系统抑制,使免疫细胞数量减少并对刺激的反应性减低。术后早期给予营养支持治疗,第 3 天两组病人的营养状况、免疫功能较术后第 1 天上升,EIN 组上升的幅度比 EN 组快,术后第 7 天 EIN 组上升最快,提示 EIN 较普通 EN 在改善病人的营养状况、提高机体免疫应答能力等方面效果更佳,能减轻病人的免疫抑制。

肠黏膜是人体的天然屏障,有着黏膜屏障、生物屏障及免疫屏障等重要功能。肠道内的菌群是天然屏障的重要组成部分,若肠内细菌易位则可导致病人围手术期并发症的风险增加,加之手术应激,破坏了黏膜屏障,更易出现肺部感染、心律失常及切口感染等并发症^[11-12]。术后并发症不仅影响手术效果,同时也影响病人生存质量,故术后早期给予 EN,以期早期提高病人的免疫应答。本研究结果亦显示,EIN 组肺炎并发症及住院时间明显少于 EN 组,应用 EIN 制剂后,病人免疫功能增强,营养状况改善,全身炎症反应降低,并且其早期下床活动时间增加,有效咳嗽次数增多,从而降低了肺炎的发生率。

综上所述,行全腹腔镜食管癌根治术的老年病人,早期给予 EIN 不仅能减轻手术创伤所致的高分解代谢,增加术后蛋白质的合成,而且还能有效地改善老年病人免疫抑制状态,降低术后感染并发症,缩短住院时

间,促进病人的快速康复。根据病人的耐受情况,制定合适的 EN 疗法,在规范的 NST 团队协作管理下,将会使更多行此类手术的病人受益。本研究样本量较少、随访时间短,我们后续将进一步扩大样本量,进行长期大样本随访分析加以佐证。

参考文献

- [1] 宋琦,蒋冬先,侯英勇.食管鳞状细胞癌的分子生物学研究进展[J].中华病理学杂志,2016,45(3):209-212.
- [2] Takeuchi H, Kawakubo H, Kitagawa Y. Current status of minimally invasive esophagectomy for patients with esophageal cancer [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 61(9):513-521.
- [3] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. cancer statistics in china 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [4] Blom RL, Klinkenbijn JH, Hollmann MW, et al. Results of the introduction of a minimally invasive esophagectomy program in a tertiary referral center [J]. J Thorac Dis, 2012, 4(5):467-473.
- [5] 毛友生,赫捷,高树庚,等.胸段食管癌喉返神经旁淋巴结清扫的技术要点与相关并发症的防治[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):1-5.
- [6] Codner PA. Enteral nutrition in the critically ill patient [J]. Surg Clin North Am, 2012, 92(6):1485-1501.
- [7] 盛玉,李梅,姜斌,等.婴幼儿先天性胆总管囊肿术后早期肠内营养与肠外营养[J].中华临床营养杂志,2016,24(4):209-214.
- [8] 胡抢,孙元水,王峰勇,等.ω-3 不饱和脂肪酸肠内营养与普通肠内营养对胃癌术后患者免疫功能的影响[J].中华临床营养杂志,2017,25(3):189-190.
- [9] Beier-Holgersen R, Brandstrup B. Influence of postoperative enteral nutrition on cellular immunity. A random double-blinded placebo controlled clinical trial [J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27(4):513-520.
- [10] Kazuhiko F, Kudsk KA. Nutrition and gut immunity [J]. Surg Clin North Am, 2011, 91(4):55-770.
- [11] Straatman J, Joosten PJ, Terwee CB, et al. Systematic review of patient-reported outcome measures in the surgical treatment of patients with esophageal cancer [J]. Dis Esophagus, 2015, 3(3):163-164.
- [12] 宋歌,吕月涛,狄林林,等.免疫肠内营养对重症肺炎病人肠黏膜屏障及免疫功能的影响[J].肠外与肠内营养,2017,24(2):86-89.

(收稿日期:2018-12-24)

(本文编辑:杨泽平)

读者·作者·编者

《临床外科杂志》2020 年重点内容预告

第一期	外科进展	第二期	泌尿系统疾病
第三期	甲状腺和甲状旁腺疾病	第四期	数字骨科
第五期	结直肠和肛门疾病	第六期	血管外科
第七期	肺癌的综合治疗	第八期	胆道疾病
第九期	减重与代谢外科	第十期	神经外科
第十一期	器官移植	第十二期	整形和美容外科