

免疫增强型肠内营养对老年结肠癌患者腹腔镜术后肠黏膜屏障和免疫功能的影响

韦智经*

广州市荔湾区中医医院 外科, 广东 广州 510160

【摘要】 目的 探讨免疫增强型肠内营养对老年结肠癌患者腹腔镜术后炎症反应、肠黏膜屏障和免疫功能的影响。**方法** 回顾性分析2019年1月至2021年12月在广州市荔湾区中医医院接受腹腔镜手术切除肿瘤的80例老年结肠癌患者的临床资料,采用随机数字表法将患者分为实验组和对照组,每组各40例。对照组采用普通型肠内营养制剂干预,实验组则采用免疫增强型肠内营养制剂干预。采用HITACHI7060全自动生化分析仪测定血清中白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清白蛋白(albumin, ALB)、转铁蛋白(transferrin, TRF)、前白蛋白(prealbumin, PA)的表达;流式细胞仪检测血液循环中T淋巴细胞亚群CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞以及CD4⁺/CD8⁺的水平;酶联免疫吸附试验检测血清二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)和内毒素水平。比较上述各项指标在实验组和对照组中的差异以及两组患者不良反应和术后并发症的发生情况。**结果** 实验组和对照组患者的临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。术后5d实验组血清中IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 、CRP的表达水平均低于同时时间点的对照组($P<0.05$)。术后5d实验组血液循环中的CD4⁺T细胞和CD4⁺/CD8⁺水平均高于同时时间点的对照组,CD8⁺T细胞水平则低于同时时间点的对照组($P<0.05$)。术后5d,两组患者DAO和内毒素水平均低于入院后1d($P<0.05$),且术后5d实验组DAO和内毒素水平均低于同时时间点的对照组($P<0.05$)。术后5d,两组患者的血清ALB、TRF和PA表达水平均高于入院后1d($P<0.05$),且术后5d实验组的血清ALB、TRF和PA表达水平均高于同时时间点的对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率、手术部位感染和吻合口瘘的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 免疫增强型肠内营养能够有效改善老年结肠癌患者腹腔镜术后肠黏膜屏障、免疫功能和营养状态,并缓解炎症反应。

【关键词】 结肠癌; 腹腔镜; 免疫增强型肠内营养支持; 肠黏膜屏障; 免疫功能

The effect of immune enhanced enteral nutrition on intestinal mucosal barrier and immune function in elderly patients with colon cancer after laparoscopic surgery

Wei Zhijing*

Department of Surgery, Liwan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510160, Guangdong, China

*Corresponding author: Wei Zhijing, E-mail: wenxinlan456@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effects of immune enhanced enteral nutrition on inflammatory response, intestinal mucosal barrier, and immune function for elderly colon cancer patients after laparoscopic surgery. **Method** The clinical data of 80 elderly colon cancer patients who underwent laparoscopic resection of colon tumors in Liwan District Hospital of Traditional Chinese Medicine of Guangzhou from January 2019 to December 2021 were retrospectively analyzed. 80 patients were divided into experimental group and control group by random number table method, with 40 cases in each group. The control group was treated with normal enteral nutrition preparation. The experimental group was treated with immune enhanced enteral

* 通信作者: 韦智经, E-mail: wenxinlan456@163.com

nutrition preparation. Expression levels of interleukin (IL)-1, IL-6, IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), albumin (ALB), transferrin (TRF) and prealbumin (PA) in serum were determined by HITACHI 7060 automatic biochemical analyzer. The levels of T-lymphocyte subsets CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells and CD4⁺/CD8⁺ in the circulation were detected by flow cytometry. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum diamine oxidase (DAO) and endotoxin levels. The differences of the above indicators, the incidence of adverse reactions and postoperative complications between the experimental group and the control group were compared. **Result** There were no statistically significant differences in the clinical information between the experimental group and the control group ($P>0.05$). The expression levels of IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α and CRP in serum of the experimental group were lower than those of the control group at the same time point 5 days after surgery ($P<0.05$). The levels of CD4⁺ T cells and CD4⁺/CD8⁺ in blood circulation of the experimental group were higher than those of the control group at the same time point 5 days after surgery, while the level of CD8⁺ T cells was lower than that of the control group at the same time point ($P<0.05$). On day 5 after surgery, the levels of DAO and endotoxin in two groups were lower than day 1 after admission ($P<0.05$). Moreover, the levels of DAO and endotoxin of the experimental group were lower than those of the control group at the same time point 5 days after surgery ($P<0.05$). The expression levels of serum ALB, TRF and PA in two groups on day 5 after surgery were higher than day 1 after admission ($P<0.05$). The expression levels of serum ALB, TRF and PA in the experimental group were higher than those in the control group at the same time point 5 days after surgery ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence of adverse reactions, surgical site infection and anastomotic fistula between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Immune enhanced enteral nutrition can effectively improve the intestinal mucosal barrier, immune function and nutritional status for elderly colon cancer patients after laparoscopic surgery, and alleviate inflammatory reactions.

【Key words】 Colon cancer; Laparoscope; Immune enhanced enteral nutrition support; Intestinal mucosal barrier; Immune function

结直肠癌是全球第三大癌症, 每年新增 120 多万病例^[1]。老年人患结肠癌的可能性要远高于年轻人。目前针对结肠癌的治疗主要是手术切除。20 世纪 90 年代末引入腹腔镜手术技术治疗结肠癌, 显著改善了患者术后恢复情况和短期结局。对于老年患者而言, 腹腔镜手术的优点在于术后舒适度提高, 术后镇痛药用量减少, 恢复更早^[2]。然而, 老年患者身体脏器功能较年轻人下降, 因此老年患者中, 免疫功能障碍、呼吸肌无力、通气能力下降和胃肠道耐受性下降是术后的常见问题。此外, 手术创伤和麻醉诱导后的应激反应, 也会影响老年患者对营养物质的摄入和利用。而营养不良与免疫功能低下、感染发生率增加和预后差密切相关^[3]。

从营养学的角度来看, 通过肠外或肠内喂养的方式补充营养, 已被认为是外科手术患者的一种重要辅助治疗。当患者的肠道功能允许时, 由于肠内营养(enteral nutrition, EN)更符合生理特征, 且其并发症和成本更低, 因而更建议老年患者在接受胃肠道手术后进行 EN^[4]。然而, 尽管提供了必

需的能量、蛋白质、脂肪、碳水化合物、矿物质、维生素等, 但 EN 的作用不如预期的那么显著。最近的研究表明, 添加免疫增强营养素, 包括精氨酸(arginine, Arg)、谷氨酰胺(glutamine, Gln)、核苷酸和 ω -3 脂肪酸在内的肠内免疫营养(enteral immunonutrition, EIN), 可以调节炎症、氧化应激反应和免疫功能受损等临床效能, 因而越来越受到外科临床上的关注^[5-6]。尽管 EIN 对外科术后患者临床预后、免疫水平和营养状态的影响是积极的, 但目前针对老年患者的研究仍然较少, 且并非所有研究都显示出类似的临床益处。因此, 本研究以老年结肠癌腹腔镜术后患者作为研究对象, 评估免疫增强型肠内营养支持对患者肠黏膜屏障、免疫功能、炎症因子和并发症的影响, 为接受手术的老年患者使用免疫营养提供更科学的临床证据。

1 对象与方法

1.1 临床资料

回顾性研究纳入了 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在本院接受腹腔镜手术切除结肠肿瘤的 80 例

老年患者(年龄 > 60 岁)作为研究对象。其中女性 20 例, 男性 60 例, 年龄 65~77 岁, 平均年龄 (69.48±2.52) 岁。纳入标准: ①年龄 > 60 岁; ②均采用气管内插管全身麻醉下行结肠癌腹腔镜手术; ③营养风险筛查 (nutrition risk screening, NRS) 评分 ≥ 3 分; ④术前未接受放疗/化疗等相关抗肿瘤治疗; ⑤TNM 分期为 T₂~T₃、N₀~N₂、M₀ 期; ⑥患者及家属均自愿同意参加并签署知情同意书。本研究符合《赫尔辛基宣言》并经过医院伦理委员会批准(编号: 医-20220109)。排除标准: ①患有心、脑、肺等重要脏器严重疾病; ②对营养配方的成分过敏; ③严重肝、肾功能异常者; ④存在胃肠道功能障碍和严重营养不良; ⑤依从性低、无法阅读、严重听力或视力丧失、中文理解能力差。脱落病例标准: ①未完成治疗研究自行中断退出; ②因疾病进展或不良事件导致退出; ③指标资料不全; ④使用干预实验结果的违用药物。80 例患者采用随机数字表法分为实验组和对照组, 每组各 40 例。对照组采用普通型肠内营养制剂干预, 实验组则采用免疫增强型肠内营养制剂干预。

1.2 干预方法

所有纳入研究的患者均采用标准结肠癌腹腔镜切除围手术期管理。维持水电解质平衡、术后抗感染和止血等综合干预。

(1) 对照组: 患者在入院后 48 h 内, 经口服或鼻肠管给予肠内营养乳剂[商品名瑞素; 费森尤斯卡比(中国)投资有限公司; 500 ml/瓶; 国药准字 H20020588]。术后 1 d, 待患者肠鸣音恢复后通过鼻肠管给予肠内营养乳剂。参照患者标准体重和消耗计算每日用量, 采用复尔凯 800 型输注泵控制输注速度和剂量, 以 40~150 ml/h 的速度逐渐增加泵注速度, 若患者无胃肠道不良反应则增至全量泵注。

(2) 实验组: 患者在入院后 48 h 内, 经口服或鼻肠管给予免疫增强型肠内营养合剂[商品名瑞能; 费森尤斯卡比(中国)投资有限公司; 500 ml/瓶; 注册证号 H20040722]。根据标准体重计算出其所需热量。根据简单胃肠功能评分法(胃肠功能正常, 0 分; 胃肠功能轻度损害, 1~2 分; 胃肠功能中度损害, 3~4 分; 胃肠功能重度损害, 5 分以上)调整剂量和泵注速度。具体调整如下: ①评分增加为 ≤ 1 分, 继续肠内营养, 增加速度; ②评分增加 > 1~3 分, 继续肠内营养, 维持原速度或减慢速度, 对症治疗; ③评分增加 ≥ 4 分或总分 ≥ 5 分, 暂停肠内营

养, 并做相应处理(包括停止 EN、使用促动力药物、更换 EN 输注途径等); ④调整后每 6~8 小时重新评估, 如稳定输注, 无需再调整者, 每日评估 1 次即可; ⑤加量通常以起始剂量为梯度递增, 如起始速度为 25 ml/h, 则每次增加 25 ml/h; ⑥减量通常以起始剂量为梯度递减, 如起始速度为 10 ml/h, 则每次减量 10 ml/h。术后 1 d, 待患者肠鸣音恢复后通过鼻肠管给予免疫增强型肠内营养合剂。采用复尔凯 800 型输注泵控制输注速度和剂量, 泵注速度在 100~125 ml/h。

两组患者在治疗过程中注意保持营养剂在 38 ℃左右, 定期检测血糖水平, 维持血糖水平 < 11.1 mmol/L。

1.3 观察指标

1.3.1 血液炎症反应指标检测

所有研究对象于入院后 1 d 和术后 5 d 清晨空腹情况下抽取静脉血 10 ml, 室温下静置 1 h 后, 全血 3000 r/min 条件下离心 15 min, 取上清。采用 HITACHI7060 全自动生化分析仪测定血清中白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的表达。

1.3.2 免疫功能指标检测

所有研究对象于入院后 1 d 和术后 5 d 清晨空腹情况下抽取 3 ml 静脉血, 置于抗凝管中, 加入 CD4⁺、CD8⁺ 抗体孵育。采用美国 BD 公司的流式细胞仪检测血液循环中 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 的水平。

1.3.3 肠黏膜屏障功能指标检测

所有研究对象于入院后 1 d 和术后 5 d 清晨空腹情况下抽取静脉血 10 ml, 室温下静置 1 h 后, 全血 3000 r/min 条件下离心 15 min, 取上清。通过酶联免疫吸附试验检测血清二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)和内毒素水平。

1.3.4 营养指标检测

所有研究对象于入院后 1 d 和术后 5 d 清晨空腹情况下抽取静脉血 10 ml, 室温下静置 1 h 后, 全血 3000 r/min 条件下离心 15 min, 取上清。采用 HITACHI7060 全自动生化分析仪测定血清白蛋白(albumin, ALB)、转铁蛋白(transferrin, TRF)、前白蛋白(prealbumin, PA)的表达水平。

1.3.5 不良反应和并发症发生率

统计两组患者在围手术期营养管理期间出现

恶心、呕吐、腹胀、腹泻等胃肠道不良反应以及手术部位感染和吻合口瘘等并发症的例数, 计算其与总例数的比值。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 27.0 统计软件进行统计分析。定量资料均呈正态分布, 以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验。定性资料采用频数或率或构成比(%)表示, 组间比较采用卡方检验。所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

两组患者的临床资料包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、NRS 评分、高血压、糖尿病、手术时间、麻醉时间等的差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 采用普通型肠内营养制剂干预的患者和采用免疫增强型肠内营养制剂干预的患者临床资料比较

项目	对照组 (n=40)	实验组 (n=40)	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	69.12 \pm 2.71	69.72 \pm 2.84	-0.124	0.751
男/女(例)	29/11	31/9	0.266	0.606
接受教育年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	8.74 \pm 2.17	8.47 \pm 2.24	0.253	0.584
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	19.74 \pm 1.86	19.33 \pm 2.04	0.170	0.614
NRS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	4.55 \pm 0.52	4.67 \pm 0.50	-0.428	0.305
高血压[例(%)]	22(55.0)	24(60.0)	0.205	0.651
糖尿病[例(%)]	18(45.0)	17(42.5)	0.051	0.822
吸烟[例(%)]	16(40.0)	15(37.5)	0.053	0.818
饮酒[例(%)]	15(37.5)	17(42.5)	0.208	0.648
手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	120.47 \pm 15.65	123.36 \pm 16.46	-0.494	0.322
麻醉时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	135.50 \pm 18.57	131.67 \pm 18.28	0.525	0.386
术中失血量 ($\bar{x} \pm s$, ml)	227.40 \pm 20.12	230.49 \pm 19.76	-0.259	0.664

注: BMI, 体重指数; NRS, 营养风险筛查。

2.2 两组患者炎症反应指标比较

如表 2 所示, 实验组和对照组入院后 1 d 血清中 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 、CRP 的表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 术后 5 d 实验组血清中 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 、CRP 的表达水平均低于同时时间点的对照组($P < 0.05$)。

表 2 采用普通型肠内营养制剂干预的患者和采用免疫增强型肠内营养制剂干预的患者入院后 1 d 和术后 5 d 的炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=40)	实验组 (n=40)	t 值	P 值
IL-1(pg/ml)				
入院后 1 d	20.85 \pm 2.46	21.35 \pm 2.66	-0.294	0.586
术后 5 d	28.31 \pm 3.52*	22.57 \pm 2.84	7.406	<0.001
IL-6 (pg/ml)				
入院后 1 d	12.35 \pm 2.05	12.48 \pm 1.95	-0.118	0.835
术后 5 d	17.64 \pm 2.93*	14.39 \pm 2.77*	3.716	0.001
IL-10(pg/ml)				
入院后 1 d	9.72 \pm 1.75	9.84 \pm 1.63	-0.313	0.652
术后 5 d	13.47 \pm 2.70*	11.56 \pm 2.35*	2.861	0.036
TNF- α (pg/ml)				
入院后 1 d	38.68 \pm 6.47	39.52 \pm 6.24	-0.425	0.396
术后 5 d	53.49 \pm 7.73*	44.72 \pm 7.58*	9.209	<0.001
CRP(mg/ml)				
入院后 1 d	45.82 \pm 9.07	46.15 \pm 8.75	-0.159	0.672
术后 5 d	91.75 \pm 18.92*	77.34 \pm 16.35*	8.205	<0.001

注: IL-1, 白介素-1; IL-6, 白介素-6; IL-10, 白介素-10; TNF- α , 肿瘤坏死因子- α ; CRP, C 反应蛋白。与同组入院后 1 d 比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者免疫功能指标比较

如表 3 所示, 入院后 1 d 实验组和对照组患者血液循环中的 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺水平差异无统计学意义($P > 0.05$); 术后 5 d 实验组血液循环中的 CD4⁺ T 细胞和 CD4⁺/CD8⁺水平均高于同时时间点的对照组, CD8⁺ T 细胞水平则低于同时时间点的对照组($P < 0.05$)。

表 3 采用普通型肠内营养制剂干预的患者和采用免疫增强型肠内营养制剂干预的患者入院后 1 d 和术后 5 d 的免疫学指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=40)	实验组 (n=40)	t 值	P 值
CD4 ⁺ T 细胞(%)				
入院后 1 d	34.24 \pm 2.18	34.36 \pm 2.05	-0.142	0.755
术后 5 d	38.76 \pm 3.10*	42.85 \pm 3.24*	-5.406	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞(%)				
入院后 1 d	21.76 \pm 1.84	21.26 \pm 1.90	0.208	0.627
术后 5 d	27.67 \pm 2.46*	24.29 \pm 2.38*	2.847	0.021
CD4 ⁺ /CD8 ⁺				
入院后 1 d	1.62 \pm 0.15	1.64 \pm 0.13	-0.204	0.729
术后 5 d	1.43 \pm 0.18*	1.75 \pm 0.20*	-4.260	<0.001

注: 与同组入院后 1 d 比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者肠黏膜屏障功能指标比较

如表 4 所示, 实验组和对照组入院后 1 d 的

DAO 和内毒素水平差异无统计学意义($P>0.05$);术后 5 d, 两组患者 DAO 和内毒素水平均低于入院后 1 d($P<0.05$), 且术后 5 d 实验组 DAO 和内毒素水平均低于同时时间点的对照组($P<0.05$)。

表 4 采用普通型肠内营养制剂干预的患者和采用免疫增强型肠内营养制剂干预的患者入院后 1 d 和术后 5 d 的肠黏膜屏障功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=40)	实验组 (n=40)	t 值	P 值
DAO(U/ml)				
入院后 1 d	4.48±0.39	4.51±0.37	-0.176	0.747
术后 5 d	3.16±0.24*	2.69±0.20*	3.740	0.001
内毒素(EU/ml)				
入院后 1 d	0.57±0.09	0.56±0.09	0.384	0.579
术后 5 d	0.42±0.06*	0.37±0.05*	3.528	0.002

注:DAO,二胺氧化酶。与同组入院后 1 d 比较,* $P<0.05$ 。

2.5 两组患者营养指标比较

如表 5 所示, 实验组和对照组入院后 1 d 的血清 ALB、TRF 和 PA 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$); 术后 5 d, 两组患者血清 ALB、TRF 和 PA 表达水平均高于入院后 1 d ($P<0.05$), 且术后 5 d 实验组血清 ALB、TRF 和 PA 表达水平均高于同时时间点的对照组($P<0.05$)。

表 5 采用普通型肠内营养制剂干预的患者和采用免疫增强型肠内营养制剂干预的患者入院后 1 d 和术后 5 d 的营养学指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=40)	实验组 (n=40)	t 值	P 值
ALB(g/L)				
入院后 1 d	32.37±5.08	31.82±5.25	0.332	0.607
术后 5 d	35.42±6.18*	39.70±6.45*	-5.448	<0.001
TRF(μ g/L)				
入院后 1 d	183.97±25.48	185.25±26.12	-0.225	0.643
术后 5 d	214.60±28.52*	247.51±28.22*	-5.590	<0.001
PA(mg/L)				
入院后 1 d	193.14±26.06	196.28±24.82	-0.229	0.725
术后 5 d	243.28±31.22*	271.74±34.50*	-8.537	<0.001

注:ALB,白蛋白;PA,前白蛋白;TRF,转铁蛋白。与同组入院后 1 d 比较,* $P<0.05$ 。

2.6 两组患者不良反应和术后并发症发生率比较

如表 6 所示, 两组患者围手术期营养管理期间均未出现严重不良反应, 发生恶心、呕吐、腹胀、腹泻等情况很少, 且症状轻微。两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者有 4 例出现手术部位感染, 4 例出现吻合口瘘, 实验

组患者仅有 1 例出现手术部位感染, 但两组术后并发症发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 6 采用普通型肠内营养制剂干预的患者和采用免疫增强型肠内营养制剂干预的患者不良反应和术后并发症发生率比较[例(%)]

项目	对照组 (n=40)	实验组 (n=40)	χ^2 值	P 值
恶心	5(12.5)	3(7.5)	0.112	0.737
呕吐	3(7.5)	1(2.5)	0.263	0.608
腹胀	6(15.0)	5(12.5)	0.105	0.745
腹泻	4(10.0)	2(5.0)	0.180	0.671
手术部位感染	4(10.0)	1(2.5)	0.853	0.356
吻合口瘘	4(10.0)	0(0)	2.368	0.124

3 讨论

手术创伤会导致免疫系统抑制, 手术损伤以及营养不良会导致术后不良结果。因此, 在围手术期患者管理中, 营养支持策略成为一种流行且必不可少的方式。营养疗法包括肠外营养(parenteral nutrition, PN)和 EN, 后者通常更受欢迎, 因为 EN 更安全, 具有更多的生理和经济效益。EN 已通过各种方案提供给有癌症等危重症的患者^[7]。人们越来越认识到, 当摄入超过正常日常需求时, 某些必需营养素可以调节一系列代谢、炎症和免疫过程。免疫增强型肠内营养支持是在标准营养支持中添加免疫营养素来增强患者系统和肠道的免疫反应, 对抗术后免疫损伤, 改善炎症控制和组织再生的营养支持^[8]。Li 等^[9]开展一项针对食管切除术患者的平行、随机双盲临床对照试验后报道, 免疫营养是一种安全可行的营养治疗方法, 对食管切除术后免疫反应具有积极的调节作用。蒋雪瑾等^[10]一项针对老年高脂血症性急性胰腺炎患者的回顾性研究报道, 应用免疫增强型肠内营养能够有效提升患者机体的免疫功能, 更好减轻患者的炎症反应, 改善患者营养学指标。免疫增强型肠内营养在临床重症和外科患者中体现出良好的临床应用前景, 也越来越广泛地应用于临床辅助治疗中, 并针对性地开展了一系列相关研究。

目前免疫增强型肠内营养支持使用 4 种主要的免疫调节底物: Gln、Arg、 ω -3 脂肪酸和核苷酸。Arg 是一氧化氮合成的前体, 一氧化氮是体内重要的信息分子和效应分子, 因此 Arg 是在损伤后的恢复和生长过程中必需的氨基酸。Arg 还与淋巴细胞有丝分裂、同种异体反应和自然杀伤细胞的细

胞毒性增加有关^[11]。Gln 是肠黏膜细胞代谢所必需的营养物质,更重要的是 Gln 是抗氧化防御的核心。在严重的压力下,如手术、感染,肠黏膜上皮细胞的 Gln 迅速耗尽,会导致肠道免疫功能受损^[12]。 ω -3 脂肪酸通过发挥免疫调节、血管扩张和抗炎作用,调节各种花生酸的合成^[13]。核苷酸被认为在免疫反应中起着重要作用,研究表明饮食中缺乏核苷酸会导致 T 细胞反应减弱和 IL-2 的产生减少^[6]。本研究中采用免疫增强型肠内营养辅助治疗接受腹腔镜手术切除结肠肿瘤的老年患者。我们将每个测试指标的时间点细化为入院后 1 d 和术后 5 d,而不是术前和术后的一般比较。IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 和 CRP 为主要的促炎因子,其在血液循环和局部组织中的过度激活可诱发大量炎症介质释放,降低机体免疫功能,引起强烈的全身性和局部性炎症反应。因此 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 和 CRP 的检测可作为临床上判断炎症反应严重程度的生物学指标^[14-16]。此外,在许多研究中,手术后患者或有严重疾病的患者的免疫细胞减少,代表了免疫功能受到抑制的状态。越来越多的证据表明,低免疫功能与高发病率和死亡率之间存在正相关。本研究中,实验组经免疫增强型肠内营养辅助治疗后,患者血清 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 和 CRP 的表达水平均低于采用普通型肠内营养乳剂的对照组;而实验组外周血 CD4⁺ T 细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 水平则高于对照组。CD4⁺/CD8⁺ 的上调可以增强细胞免疫功能,促进 B 淋巴细胞的活化和分化。B 淋巴细胞激活后,免疫球蛋白 M (immunoglobulin, IgM)、IgG 和 IgA 的分泌增加,可以增强体液免疫。以上研究结果表明免疫增强型肠内营养支持可以通过调节免疫功能,有效改善腹腔镜切除结肠肿瘤老年患者手术后的炎症反应和术后免疫功能。

肠道黏膜是人体的重要天然屏障,手术应激会破坏肠道黏膜屏障,严重损害肠道黏膜的功能,进而导致患者出现严重的术后并发症,影响患者的预后。DAO 是一种含铜的细胞质酶,主要存在于肠上皮细胞中,对于肠道中组胺代谢的氧化脱氨作用非常重要。由于肠上皮细胞中产生的 DAO 在释放到血液中后不久就在肝脏中代谢,因此,血清 DAO 水平的变化反映了肠道屏障的损伤情况^[17]。此外,屏障功能的破坏会导致内毒素进入血流。内毒素通过免疫细胞中的 Toll 样受体 4 刺激多种促

炎细胞因子如 TNF- α 的分泌,并诱导内毒素休克。因此,血液循环中内毒素的水平也反映了肠道黏膜屏障功能状态^[18]。本研究中,实验组经免疫增强型肠内营养辅助治疗后,其血液 DAO 和内毒素水平均低于对照组,这表明免疫增强型肠内营养支持可能产生改善肠道黏膜屏障损伤的作用。营养指标比较结果显示,实验组血液 ALB、TRF 和 PA 表达水平均高于对照组。分析其原因可能在于免疫增强型肠内营养支持能够改善术后患者炎症反应和免疫功能,恢复肠道的黏膜屏障功能,从而有效减少术后患者的营养消耗,促进营养物质的吸收。然而,实验组的不良反应和术后并发症的发生率与对照组相比不存在明显差异,提示免疫增强型肠内营养支持在改善以上临床结果方面的安全性还不明确,尚待进一步研究论证。

综上,围手术期免疫增强型肠内营养支持可改善老年结肠癌患者腹腔镜术后机体营养代谢状态、肠黏膜屏障和免疫功能,抑制炎症反应,有利于患者尽快康复。而由于研究样本量的原因,实验组与对照组的不良反应和术后并发症发生率的差异无统计学意义,下一步将继续收集相关临床病例,为探索围手术期免疫增强型肠内营养支持治疗的效果提供更多可靠的依据。

参考文献

- [1] PATY PB, GARCIA-AGUILAR J. Colorectal cancer[J]. J Surg Oncol, 2022,126(5):881-887.
- [2] QIAN M, YIN S, HU K, et al. Carbon nanoparticle-assisted natural orifice specimen extraction surgery with left colic artery preservation: a retrospective study[J]. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2022,17 (3):498-505.
- [3] FU H, FAN L, WANG T. Perioperative neurocognition in elderly patients[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2018,31(1): 24-29.
- [4] 彭启旺, 邓浩. 肠内营养支持对根治性胃癌术后胃肠功能、营养状态和应激炎症反应影响[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(5): 445-448.
- [5] CUI M, LIAO Q, ZHAO Y. Enteral Immunonutrition Promotes Immune and Inflammatory Recovery after Surgery for Gastric Cancer [J]. J Invest Surg, 2020,33 (10):960-961.
- [6] GUAN H, CHEN S, HUANG Q. Effects of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing

- Pancreaticoduodenectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Ann Nutr Metab*, 2019,74(1):53-61.
- [7] 庞士静, 黄桂荣, 丁世陆. 动态调整肠内营养泵输注在食管癌根治术后的应用[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(2): 195-199.
- [8] HUANG Z, WANG Y. Perioperative enteral immunonutrition with probiotics favors the nutritional, inflammatory, and functional statuses in digestive system surgery[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2022,31(1):78-86.
- [9] LI X, CONG Z, WU W, et al. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for patients undergoing esophagectomy: a randomized controlled trial [J]. *Ann Palliat Med*, 2021,10(2):1351-1361.
- [10] 蒋雪瑾, 张晓燕, 潘碧筠. 老年 HLAP 患者应用免疫增强型肠内营养支持的效果及对免疫功能、营养状况的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022,21(20): 2177-2180.
- [11] SONG G, LIU X, BIAN W, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of different enteral immunonutrition formulas in patients underwent gastrectomy[J]. *Oncotarget*, 2017,8(14):23376-23388.
- [12] CHENG Y, ZHANG J, ZHANG L, et al. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2018,18(1):11.
- [13] CALDER PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man [J]. *Biochem Soc Trans*, 2017,45(5):1105-1115.
- [14] ZHAO Y, WANG W, WU X, et al. Mangiferin antagonizes TNF-alpha-mediated inflammatory reaction and protects against dermatitis in a mice model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017,45:174-179.
- [15] CONTI P, CARAFFA A, TETE G, et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19 [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020,34(5):1629-1632.
- [16] KRAL Z, ADAM Z, FOLBER F, et al. Systemic inflammatory response with high CRP values as the dominant symptom of multiple myeloma [J]. *Vnitr Lek*, 2019,65(1):37-44.
- [17] GUO Y, LI H, LIU Z, et al. Impaired intestinal barrier function in a mouse model of hyperuricemia [J]. *Mol Med Rep*, 2019,20(4):3292-3300.
- [18] FENG D, ZOU J, SU D, et al. Curcumin prevents high-fat diet-induced hepatic steatosis in ApoE (-/-) mice by improving intestinal barrier function and reducing endotoxin and liver TLR4/NF-kappaB inflammation[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2019,16:79.

收稿日期:2023-11-10