精氨酸增强的胃肠外营养对结直肠癌患者术后免疫功能的影响

宋京翔袁卿三华袁黄祥成袁齐德林渊第一军医大学南方医院普外科袁广东 广州 510515冤

摘要院目的 探讨精氨酸增强的胃肠外营养对结直肠癌患者术后的免疫功能的影响遥 方法 随机选择在南方医院普外科住院治疗的 40 例结直肠癌患者袁术后分别接受常规肠外营养支持或精氨酸增强的肠外营养支持(20g/d)1 周袁检测及分析术前尧术后不同时期的免疫功能渊包括 $CD3^+$尧$CD4^+$尧$CD8^+$尧$CD4^+/CD8^+$尧IL-2R尧NK尧C3尧C4尧CH50尧IgG尧IgA尧IgM 等指标)。结果 结直肠患者入院时均有明显的免疫抑制袁精氨酸增强的肠外营养支持组患者的免疫功能渊$CD4^+$尧$CD4^+/CD8^+$尧NK尧IL-2R冤在术后第 4 天尧第 7 天与对照组相比有明显改善渊$P<0.05$冤遥结论 精氨酸能改善大肠癌患者术后的免疫功能袁增进肠外营养的效果遥

关键词院精氨酸曰胃肠外营养曰结肠直肠肿瘤 / 免疫学
中图分类号院R459.3;R735.3 文献标识码院 文章编号院000-2588(2002)06-0545-03

Effect of parenteral nutrition with L-arginine supplementation on postoperative immune function in patients with colorectal cancer

SONGJing-xiang,QINGSan-hua,HUANGXiang-cheng,QIDe-lin
Department ofGeneralSurgery,NanfangHospital,FirstMilitaryMedicalUniversity,Guangzhou510515,China

Abstract: Objective Tostudytheeffectsofparenteralnutrition(PN)supplemented with L-arginineontheimmunefunction of patientswithcolorectalcancerafteroperation. **Methods** Fortyrandomlychosenpatientswithcolorectalcancerwereenrolledin this study,whoreceivedeitherstandardPNorPNsupplementedwith20g/dL-argininefor 7daftersurgicalremoval of the tumors. Testsoftheimmunefunction($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, interleukin-2R, naturalkillercells, C3, C4, CH50,IgA, IgM, IgG)wereperformedpreoperativelyandatdifferenttimeperiodspostoperatively. **Results** Data analysiswith ANOVAdemonstratedimmunesuppressioninthepatientsbefore operation,andtheconditionwasimproved(asevidencedby increased$CD4^+$,$CD4^+/CD8^+$, naturalkillercellsandinterleukin-2Rlevels)inL-argininegroupas comparedwiththe resultsin the controlgroupatdays4and7($P<0.05$). **Conclusion** Argininecanimprove theimmunefunctioninpatientswithcolorectal cancerafteroperationandenhancePN effect.

Key words: arginine;parenteralnutrition;colorectalneoplasms/immunology

肿瘤病人多伴有免疫抑制和营养不良袁而手术又可以加重免疫抑制和分解代谢遥常规肠外营养支持在调节恶性肿瘤患者免疫和代谢方面存在着缺陷遥近来的研究发现袁添加免疫营养基质可以有效地改善恶性肿瘤患者免疫和代谢[1~4]遥为此袁我们于 2000 年 8 月至 2001 年 6 月间袁研究了术后精氨酸增强的肠外营养对结直肠癌患者免疫功能的影响袁旨在探讨改善机体免疫功能的有效方法袁以达到更佳的治疗效果遥

1 对象与方法

1.1 对象

40 例行结直肠癌根治术患者袁男 26 例尧女 14 例袁年龄为 28~80渊平均 56冤岁遥肿瘤发生部位院直肠癌 24 例袁乙状结肠癌 4 例袁升结肠癌 5 例袁降结肠癌 4 例袁横结肠癌 3 例遥术前检查所有患者均无内分泌及代谢性疾病袁肝肾功能正常袁未合并严重的慢性疾病和败血症袁术前半年未使用免疫抑制剂和增强剂袁术前未使用化疗袁放疗袁术中未切脾遥另取 20 例同期行择期手术的胃肠道良性疾病患者作为正常对照遥

1.2 实验分组及营养液的配制和输注

40 例患者按拆信封法随机分为两组袁在术后 1~7d 给于肠外营养支持遥对照组为常规胃肠外营养渊parenteral nutrition, PN冤组渊=20冤袁试验组为 PN 加精氨酸渊0g/d冤袁放入 3L 袋中遥能量供给为 105~126kJ/(kg·b.w·d)袁氮量为 0.15~0.20g/(kg·b.w·d)袁非蛋白热量:氮渊NPC:N冤为 120~150:1袁脂肪乳剂占非蛋白热卡的 35%~50%袁脂肪能源为 20%英脱利匹特遥氮源选择 7%凡命注射液袁并按糖:脂肪乳 =8:1 加入胰岛素尧安达美尧水乐维他尧维他利匹特遥水与电解质按出入平衡供给遥配制成全营养混合液袁经外周静脉于 12h 内匀速输注遥抗生素等其他药物另辟周围静脉途径输入袁所有葡萄糖尧水及电解质的量纳入 总量计算遥肠外营养期间不经口进食遥

1.3 监测指标和测定方法

所有病例在术前禁食 10~12h遥于术前及术后第 1尧4 和 7 天空腹抽取血标本遥IgA尧IgG尧IgM尧C3尧C4尧CH50 采用透射比浊法测定遥采用 CD 系列单克隆抗

收稿日期院2001-12-09
作者简介院宋京翔渊1972-冤袁男袁江西上绕人袁2002 年毕业于第一军医大学袁硕士袁主治医师袁电话院020-85141114-87170

体免疫荧光法在流式细胞仪渊FCM冤上测定T淋巴细胞及其亚群和细胞膜上白介素-2受体渊IL-2R冤袁其中CD3+与全部成熟T淋巴细胞渊T冤反应袁CD4+和CD8+分别识别辅助性T细胞渊Th冤和抑制性T渊Ts冤细胞亚群袁CD25+识别IL-2R袁CD3阴性而CD16及或CD56阳性为NK细胞遥所有病人均于术前3 d和术后7 d测定血谷丙转氨酶尧谷草转氨酶尧白蛋白尧血红蛋白尧淋巴细胞数等指标遥

1.4 统计学处理

采用SPSS8.0软件进行方差分析袁各个时间段之间的比较采用t检验遥

2 结果

2.1 结直肠癌患者手术前细胞免疫功能与正常对照组比较

40例结直肠癌患者CD3+尧CD4+尧CD25+明显低于正常对照组袁差异有显著意义渊P<0.05冤曰CD4+/CD8+比值与正常对照组比较袁差异无显著意义渊表1冤遥

2.2 结直肠癌患者手术前体液免疫功能与正常对照组比较

40例结直肠癌患者IgA尧IgG尧IgM尧C3尧C4尧CH50低于正常对照组袁C4尧CH50差异有显著意义渊P<0.05冤渊表2冤遥

2.3 结直肠癌患者细胞免疫功能的变化

术后1 d所测值均低于术前; 试验组CD4+尧CD4+/CD8+在术后第4尧7天明显回升曰NK细胞和IL-2R在术后第7天明显回升袁并接近术前水平袁与对照组相比有显著差异渊P<0.05冤曰CD8+下降明显袁与对照组相比有显著差异渊P<0.05冤渊表3冤遥

2.4 结直肠癌患者体液免疫功能的变化

术后第1尧7天所测值均低于术前袁以C3差异显著渊P<0.05冤遥试验组在术后第7天明显回升袁并接近或超过术前水平袁但与对照组相比无显著差异渊P>0.05冤渊表4冤遥

2.5 其他指标的变化

白蛋白尧淋巴细胞数术后第7天所测值均低于术前袁差异有显著意义渊P<0.05冤袁其他指标与术前相比差异不显著渊P>0.05冤渊表5冤遥

3 讨论

肿瘤病人多伴有免疫抑制袁表现为免疫球蛋白及补体较正常水平低袁外周血中成熟的T淋巴细胞渊CD3+冤减少袁Th细胞渊CD4+冤减少袁Th细胞与Ts细胞比例渊CD4+/CD8+冤失衡袁NK细胞数量减少袁IL-2R

表1 结直肠癌患者手术前细胞免疫功能与正常对照组比较 ($\bar{x}$依SD)

Tab.1 Comparison of cellular immunofunction between colorectal patients and control group before operation 渊Mean依SD冤

Group	CD3+ (%)	CD4+ (%)	CD8+ (%)	CD4+/CD8+	NK(%)	CD25(%)
Colorectalcancer(n=40)	60.88依6.86*	34.86依6.86	25.63依6.32	1.57依0.70	21.75依6.12	4.29依0.45
Control(n=20)	70.95依7.14	41.80依6.31	28.63依6.59	1.69依0.63	26.73依6.34	10.57依0.85*

* P<0.05 vs control

表2 结直肠癌患者手术前体液免疫功能与正常对照组比较 ($\bar{x}$依SD)

Tab.2 Comparison of humoral immunofunction between colorectal patients and control group before operation 渊Mean依SD冤

Group	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	C3(g/L)	C4(g/L)	CH50(U/ml)
Colorectalcancer(n=40)	11.68依2.83	2.89依0.56	1.21依0.79	1.15依0.14	0.27依0.12	34.67依6.32
Control(n=20)	12.78依3.09	3.13依0.86	1.69依0.55	1.27依0.25	0.46依0.37*	48.12依6.68*

* P<0.05 vs control

表3 细胞免疫功能的变化 (n=20, $\bar{x}$依SD)

Tab.3 Changes of cellular immunofunction 渊n=20, Mean依SD冤

Group	CD3+ (%)	CD4+ (%)	CD8+ (%)	NKcell	IL-2R	CD4+/CD8+
PN						
Preoperation	65.76依7.86	35.21依6.95	28.63依0.59	17.73依6.12	3.49依0.45	1.48依0.70
D1PO	60.32依7.10	31.84依6.72	26.26依2.15#	12.57依6.34	2.95依0.01	1.31依0.55
D4PO	63.20依6.21	34.77依6.51	27.08依6.03#	13.42依6.25	3.11依0.01	1.56依0.65#
D7PO	67.22依6.94	36.80依7.71#	27.29依3.19#	14.07依6.82	4.84依0.79	1.61依0.70#
PN+Argimine						
Preoperation	58.88依11.49	34.36依6.86	22.63依6.68	23.25依6.44	5.10依0.33	1.71依0.57
D1PO	57.97依6.92	35.05依6.95	19.97依6.85	14.91依6.11	3.70依0.45	1.87依0.67
D4PO	62.28依6.10	41.30依7.25*	18.51依6.26	18.78依6.16	4.81依0.64	2.14依0.53*
D7PO	66.05依7.76*	44.50依6.93*	18.00依6.61*	21.21依6.56#	8.97依0.56#	2.62依0.79*

* P<0.05 vs preoperative; # P<0.05 vs PNgroup;PN:Parenteralnutritiongroup;D1PO,D4PO,D7POsignifying the1st,4thand7thdaypostoperation

表 4　体液免疫功能的变化 (n=20, $\bar{x}$±SD)

Tab.4　Changes of humoral immunofunction (n=20, Mean±SD)

Group	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	C3(g/L)	C4(g/L)	CH50(U/ml)
PN						
Preoperation	11.48±1.83	1.29±0.55	3.09±0.50	1.24±0.46	0.28±0.12	35.67±2.32
D1PO	9.59±1.55*	1.26±0.01	2.62±0.42	0.79±0.42*	0.22±0.18	31.71±0.62
D4PO	9.21±1.49*	1.01±0.37	2.49±0.88	1.10±0.34	0.26±0.08	34.60±1.27
D7PO	9.29±1.58*	1.02±0.38	2.41±0.72	1.09±0.26	0.27±0.15	36.68±1.29
PN+arginine						
Preoperation	11.89±1.21	1.16±0.55	2.82±0.86	1.07±0.25	0.26±0.16	33.67±0.54
D1PO	9.26±1.98*	0.75±0.38*	2.29±0.25	0.73±0.12*	0.22±0.18	33.05±2.62
D4PO	9.43±0.32	0.95±0.43	2.60±0.50	0.98±0.19	0.26±0.12	38.80±0.26
D7PO	10.34±1.99	1.22±0.48	2.66±0.19	1.05±0.28	0.28±0.14	41.20±0.87

* $P<0.05$ vs preoperative

表 5　其他指标的变化 (n=20, $\bar{x}$±SD)

Tab.5　Changes of other markers (n=20, Mean±SD)

Group	ALB	ALA	ASA	HB	LYM
PN					
Preoperation	41.83±4.13	15.45±1.94	19.25±1.68	126.44±0.79	2.24±0.85
Postoperation	35.50±4.37*	13.25±1.69	20.00±0.55	111.78±2.11	1.29±0.35*
PN+argimine					
Preoperation	41.36±0.35	12.63±0.61	19.55±0.43	118.18±5.43	2.07±0.38
Postoperation	36.90±0.71*	18.18±0.26	17.65±0.26	109.19±0.95	1.29±0.41*

* $P<0.05$ vs preoperative;ALB:Albumin;ALA:Alanineaminotransferse;ASA:Aspartateaminotransferse;HB:Hemoglobin;LYM:Lymphocytecount

(CD25$^+$)数量减少,而手术会抑制机体细胞的免疫功能及导致分解代谢增加。如果围手术期不予以纠正,将会增加术后感染的发生率,限制抗癌措施的有效实施。随着营养支持在恶性肿瘤应用的日益广泛和深入,人们日益认识到普通营养支持在调理机体对肿瘤免疫方面的缺陷。近来的研究发现,通过添加某些免疫营养基质如精氨酸、谷氨酰胺和核酸等,可以改变恶性肿瘤患者免疫抑制状态。

精氨酸是一种半必需氨基酸,大量的临床及实验研究发现,精氨酸具有组织特异性免疫刺激作用,可以明显改善恶性肿瘤患者的免疫抑制状态和蛋白质代谢紊乱。有研究发现,在细胞免疫方面,动物给予精氨酸后导致胸腺增大和细胞计数增多,明显提高 T 淋巴细胞的增值,增强巨噬细胞的吞噬功能和 NK 细胞对肿瘤靶细胞的溶解作用[1]。精氨酸还可以提高外周 NK 血细胞活性、NK 细胞数目及 LAK 细胞活性,并可以促进 IL-2 的产生,增加 CTL 细胞功能及诱导 IL-2R 表达[2]。国内最新的研究显示,精氨酸可以提高恶性肿瘤患者 CD3$^+$、CD4$^+$、IL-2 水平,CD3$^+$/CD4$^+$ 比率明显升高,提示精氨酸对细胞免疫的改善有积极作用[3]。本组资料也显示,大肠癌患者术前细胞免疫处于抑制状态,表现为 CD3$^+$、CD4$^+$、IL-2R 均较正常对照组明显降低($P<0.05$)。术后 CD3$^+$、CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$、IL-2R、NK 明显下降。从术后第 4 天开始,CD4$^+$、CD3$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$、IL-2R、NK 均有回升,试验组明显高于对照组,说明对细胞免疫的改善有明显作用。在体液免疫和补体系统方面,肿瘤患者在接受手术后,通过分解激素代谢的增加而加重蛋白质代谢紊乱,蛋白质合成代谢减少而分解代谢增加。Brittenden[4]等发现精氨酸能提高手术、肿瘤等病理情况下 IgG、IgE 浓度,提示精氨酸改善了机体的免疫功能,其机制可能是通过改善氮平衡,尤其是功能性蛋白质合成而实现的。本组资料也显示,大肠癌患者术前体液免疫、补体系统处于抑制状态,表现为 IgG、IgM、IgA、C3、C4、CH50 均较正常对照组低。术后第 1 天各项指标明显下降。试验组从术后第 4 天开始 IgG、IgM、IgA、C3、C4、CH50 均有回升,高于对照组,说明精氨酸能明显改善体液免疫。

参考文献

[1] ReynoldVJ.Argininesasanimmunodulator.[J]SurgForum,1987,38(3):415.

[2] BragaM,VignaliA,GianottiL,et al.Immueandnutritionaleffectsofenteralnutritionaftermajorabdominaloperations.[J]EurJSurg,1996,162(2):105-12.

[3] 秦环龙.精氨酸对大肠癌根治术和化疗后免疫功能的影响[J].肠外与肠内营养,2000,7(1):14-7.

[4] BrittendenJ,ParkKG,HeysSD,et al.L-argininestimulateshostdefensesinpatientswithbreastcancer.[J]Surgery,1994,115(2):205-12.

责任编辑:吴锦雅