

谷氨酰胺、精氨酸强化的全胃肠外营养对结直肠癌术后患者免疫功能的影响

牙韩清¹,王卫星²,黄顺荣³,徐 胜³

Effects of Total Parenteral Nutrition Supplemented with Glutamine and Arginine on Postoperative Immune Function in Patients with Colorectal Cancer

YA Han-qing¹,WANG Wei-xing²,HUANG Shun-rong³,XU Sheng³

1. Department of General Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China (Present: Department of Gastroenterology Surgery, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021); 2. Department of Hepatobiliary & Laparoscopic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University; 3. Department of Gastroenterology Surgery, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region

Abstract :Objective To study the effect of total parenteral nutrition (TPN) supplemented with glutamine and arginine on the postoperative immune function of the patients with colorectal cancer. **Methods** According to the operative methods with match, the patients with colorectal cancer between August 2005 and August 2006 were divided into experiment group and control group, including 24 cases respectively. From the first day to the seventh day after operation, TPN supplemented with glutamine and arginine was used in the experiment group, while standard TPN was used in the control group. The humoral immune markers (IgA, IgG, IgM) and cellular immune markers (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8) were measured in all cases before the operation, on the fourth day and the eighth day after operation. **Results** Compared with the preoperative immunity, the levels of humoral and cellular immunity declined on the fourth day, but they resumed on the eighth day after operation. Compared with the control group, IgA, IgG, CD3, CD4, CD4/CD8 in the experiment group on the eighth day after operation increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** TPN supplemented with glutamine and arginine can improve the immune function of patients with colorectal cancer after operation effectively.

Key words : Glutamine; Arginine; Colorectal Cancer; Immune function

摘要 :目的 探讨应用谷氨酰胺、精氨酸强化的 TPN 对结直肠癌术后患者免疫功能的影响。方法 按照手术方式配对将 2005 年 8 月~2006 年 8 月间结直肠癌病例分为实验组和对照组,每组各 24 例。自术后第 1 天至术后第 7 天,实验组应用谷氨酰胺(Gln)、精氨酸(Arg)强化的 TPN,对照组应用常规 TPN,所有病例均于术前及术后第 4 天、第 8 天检测体液免疫指标(IgA、IgG、IgM)和细胞免疫指标(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)。结果 与术前比较,两组体液免疫及细胞免疫指标术后第 4 天降低,术后第 8 天均有所恢复。实验组术后第 8 天 IgA、IgG、CD3、CD4、CD4/CD8 值均升高,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 谷氨酰胺和精氨酸强化的 TPN 能有效促进结直肠癌患者术后免疫功能的恢复。

关键词 : 谷氨酰胺; 精氨酸; 结直肠癌; 免疫功能

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2007)12-0965-03

0 引言

消化道肿瘤病人常伴有营养不良和机体免疫功能低下,手术创伤、术后的应激反应往往进一步降低

免疫功能,导致手术并发症增加^[1]。现选取 2005 年 8 月~2006 年 8 月广西壮族自治区人民医院的结直肠癌根治性切除术病例 48 例进行配对研究,探讨 Gln、Arg 强化的全胃肠外营养对结直肠癌术后病人免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2005 年 8 月~2006 年 8 月在我科住院的结直肠癌病人,符合以下条件的作为

收稿日期:2006-01-16;修回日期:2007-07-27

作者单位:1. 430060 武汉大学人民医院普外科(现工作单位:530021 南宁,广西壮族自治区人民医院胃肠外科);2. 武汉大学人民医院肝胆腔镜外科;3. 广西壮族自治区人民医院胃肠外科

作者简介:牙韩清(1969-),男,硕士,主治医师,主要从事胃肠肿瘤的研究

研究对象,所有病例入选标准均为:(1)年龄 50~65 岁;(2)癌肿能根治性切除术;(3)无严重合并症;(4)术前未做放化疗及其他明显影响免疫功能的治疗。随机选取其中的 24 例为实验组,其中右半结肠癌根治术 8 例,左半结肠癌根治术 5 例,乙状结肠癌根治术 4 例,直肠癌根治术(Dixon 式)7 例;根据实验组的手术方式配对选取 24 例为对照组,两组病人共 48 例。实验组男 14 例,女 10 例;对照组男 15 例,女 9 例。两组手术方式、手术时间、麻醉方式及麻醉时间比较均无显著性差异。

1.2 方法 两组均于术后第 1 天开始应用 TPN,连续 7 天,热卡 25 kcal/kg·d,氮量为(0.15~0.20)g/kg·d,非蛋白热氮比(NPC N)为(120~150) 1,双能源脂肪提供能量,占非蛋白热卡的 30%~50%,糖胰岛素按 10g:1 加入,并加入电解质、水溶性维生素、脂溶性维生素、微量元素、含磷制剂等配成全合一 3L 袋营养液。实验组应用常规 TPN+Arg 20 g/d+Gln 20 g/d,对照组仅予常规 TPN。入选病例分别于术前、术后第 4 天、第 8 天上午抽取外周静脉血,采用透射免疫比浊法检测体液免疫指标(IgA、IgG、IgM),以免疫酶标法检测细胞免疫指标(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8),比较各项免疫功能指标的动态变化。

1.3 统计学处理 数据结果以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前 实验组与对照组比较,各项体液免疫及细胞免疫指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 术后第 4 天 术后第 4 天与术前比较,实验组和对照组 IgA、IgG、CD3、CD4、CD4/CD8 值与各自的术前相比差异有统计学意义($P < 0.05$),而 IgM、CD8 值与术前相比差异均无统计学意义($P > 0.05$);术后第 4 天实验组与对照组各项免疫学指标相比较差异均无统计学意义 $P > 0.05$,见表 1。

2.3 术后第 8 天 两组病例术后第 8 天较术后第 4 天免疫功能均有进一步恢复。实验组术后,第 8 天免疫指标:IgA、IgG、CD3、CD4、CD4/CD8 值较术前明显升高,CD8 值低于术前,与术前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),IgM 值高于术前,但与术前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。对照组术后第 8 天免疫指标:IgG、CD3、CD4、CD4/CD8 值小于术前而 CD8 值大于术前,与术前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),IgM、IgA 值小于术前,但与术前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。术后第 8 天两组比较,免疫指标 IgA、IgG、CD3、CD4、CD4/CD8 值实验组大于对照组差异有统计学意义($P < 0.05$),CD8 值实验组小于对照组差异有统计学意义($P < 0.05$),而 IgM 值实验组大于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

3 讨论

机体的抗肿瘤免疫包括细胞免疫与体液免疫等方面,机体的免疫功能失衡使肿瘤细胞逃避免疫细胞监控发生免疫逃逸最终导致肿瘤发生或术后复发^[2]。与其他肿瘤一样,结直肠癌术后病人需要提高机体免疫力的治疗。Gln 是免疫细胞及肠道粘膜细胞代谢的重要能源物质,能促进肠粘膜的修复,可使淋巴细胞、巨噬细胞分裂和分化增殖,对调节免疫

表 1 两组病人细胞免疫及体液免疫指标的变化

	IgG(g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
实验组							
术前	14.13 ±3.26	3.68 ±1.25	2.85 ±1.61	58.43 ±3.62	40.14 ±2.36	25.69 ±3.16	1.61 ±0.43
术后第 4 天	11.07 ±2.91	3.12 ±1.63	1.83 ±1.33	50.02 ±3.17	36.38 ±3.82	24.87 ±4.19	1.26 ±0.65
术后第 8 天	17.86 ±5.02	4.34 ±2.43	3.66 ±1.02	61.12 ±3.45	43.71 ±5.71	21.03 ±3.25	2.28 ±0.52
对照组							
术前	12.98 ±4.21	3.43 ±2.15	2.92 ±1.08	56.82 ±5.49	39.68 ±4.24	24.85 ±2.31	1.59 ±0.35
术后第 4 天	9.20 ±3.87	3.02 ±1.22	2.04 ±1.36	49.16 ±3.26	34.35 ±4.31	22.78 ±2.93	1.21 ±0.53
术后第 8 天	10.19 ±3.74	3.21 ±1.79	2.21 ±1.14	47.87 ±6.38	34.72 ±5.48	26.32 ±5.87	1.53 ±0.47

注:与术前比较, $P < 0.05$

表 2 实验组与对照组术后第 8 天细胞免疫及体液免疫指标组间比较

	IgG(g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
实验组	17.86 ±5.02	4.34 ±2.43	3.66 ±1.02	61.12 ±3.45	43.71 ±5.71	21.03 ±3.25	2.28 ±0.52
对照组	10.19 ±3.74	3.21 ±1.79	2.21 ±1.14	47.87 ±6.38	34.72 ±5.48	26.32 ±5.87	1.53 ±0.47
<i>P</i>	0.0000	0.0537	0.0000	0.0000	0.0000	0.0003	0.0000

功能有重要意义。机体在创伤、应激及荷瘤等高分解状态,对 Gln 的消耗明显增加,血浆中 Gln 浓度明显下降,此状况下 Gln 是一种条件必需氨基酸,应给予外源性补充^[3]。Arg 是 NO 的前体,通过生成 NO 抑制肿瘤的生长,增强机体的抗菌能力,并有组织特异性免疫刺激作用,可以明显改善恶性肿瘤病人的免疫抑制状态^[4]。Szende 等^[5]指出 Arg 具有改善提高 CD3、CD4 值及 CD4/CD8 的比值,促进 T 淋巴细胞的增生,改善了细胞免疫功能。国内宋德余等^[6]研究也发现,胃肠肿瘤术后患者给予含精氨酸的肠外营养支持,明显提高病人 IgM、IgA、IgG、CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值,促进胃肠道肿瘤病人术后的免疫功能恢复。肠道是人体最大的细菌和毒素库,Gln 与 Arg 可提高肠道 sIgA 合成和分泌,保护肠道粘膜的免疫屏障功能,减少肠源性感染的发生^[7]。

结直肠癌术后既有营养不良,又有免疫功能低下,如何改善病人营养状况的同时,又能提高其免疫功能、修复肠道粘膜屏障及抑制肿瘤的生长,延长病人的生存时间是临床医师所期望。因谷氨酰胺、精氨酸所具有的免疫调节功能及抗肿瘤治疗作用,国内外学者开始进行联合应用谷氨酰胺及精氨酸给予肿瘤患者进行营养支持治疗。有研究显示^[8],联合应用 Gln 和 Arg 对大鼠肿瘤生长的抑制较单独应用 Gln 更加明显,机体免疫功能增强更为显著。有学者^[9]认为 Arg 能促进免疫功能恢复,减轻免疫抑制,与 Gln 有协同作用,即提高血液中的 Gln 浓度。夏春咸等^[10]研究表明在围手术期联合应用 Arg 与 Gln,对提高和保护病人免疫功能,抑制肿瘤生长具有积极意义。我们尝试联合 Gln 和 Arg 强化的全胃肠外营养应用于结直肠癌根治术后病人,探讨其对结直肠癌病人术后免疫功能的促进作用。

本组研究显示,两组病人术后第 4 天各项免疫指标 IgA、IgG、CD3、CD4、CD4/CD8 值均降低,说明结直肠癌患者术后免疫功能明显下降。实验组术后第 8 天 IgG、IgA 较术后第 4 天明显升高,甚至超

过术前水平,而对照组术后第 8 天较术后第 4 天有所恢复,但仍未恢复至术前水平,两组比较有显著性差异,说明应用 Gln 和 Arg 强化的全胃肠外营养较传统全胃肠外营养具有更明显的体液免疫增强作用。并且,实验组病人术后第 8 天 CD4 水平大于术前,CD8 水平小于术前,CD4/CD8 值升高,而对照组术后第 8 天 CD4 水平尽管较术后第 4 天有所恢复,亦显然仍未达到术前水平,CD8 水平大于术前,CD4/CD8 值降低,也说明了 Gln 和 Arg 强化的全胃肠外营养明显促进了细胞免疫恢复、减轻了免疫抑制,而常规的全胃肠外营养免疫恢复则不明显。

因此,对结直肠癌病人,Gln、Arg 强化的全胃肠外营养与常规全胃肠外营养比较,能更有效的促进体液免疫及细胞免疫的功能恢复。

参考文献:

- [1] 薛平慧,刘君. 精氨酸强化的肠内营养对消化道肿瘤术后机体免疫及炎性反应的影响[J]. 临床外科杂志, 2006, 14(4): 212-214.
- [2] 顾国浩. Th1/Th2 细胞的免疫功能变化及意义[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2003, 24(6): 333-334.
- [3] 夏强,陈鹏,刘俊,等. 围手术期谷氨酰胺强化全肠外营养对胃肠道肿瘤病人营养状况的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2006, 13(4): 219-220.
- [4] 宋京翔,王烈,涂小煌,等. 精氨酸增强的全胃肠外营养在结直肠癌病人中的应用及临床意义[J]. 肠外与肠内营养, 2003, 10(3): 156-159.
- [5] Szende B, Tyihak E, Trezl L. Role of arginine and its methylated derivatives in cancer biology and treatment[J]. Cancer Cell Int, 2001, 17(1): 3.
- [6] 宋德余,刘防震,薛雅静,等. 含精氨酸的肠外营养对胃肠道肿瘤病人术后免疫功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2005, 12(3): 141-142.
- [7] 王兴国. 肠道屏障功能障碍基础与临床[M]. 第 1 版. 上海: 第二军医大学出版社, 2006. 439-453.
- [8] 周雪峰,陈纪伟,周亚魁,等. 谷氨酰胺和精氨酸对荷瘤大鼠肿瘤生长的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2003, 20(4): 378.
- [9] 靖昌庆,吴泰璜,穆庆岭,等. 强化精氨酸的肠内营养制剂对肝癌患者免疫功能的影响[J]. 山东医学, 2003, 12(43): 32.
- [10] 夏春咸,康健,杨以连,等. 精氨酸与谷氨酰胺对肿瘤细胞增殖活性的影响[J]. 中国临床医学, 2001, 8(3): 216-219.

[编辑:周永红;校对:杨 卉]