

文章编号 1006-8147(2021)04-0384-04

论著

围手术期肠内、外营养治疗在肝切除术后患者快速康复中的作用

陈莹¹, 张雅敏²

(1.天津市职业病防治院(工人医院)普通外科,天津 300011; 2.天津市第一中心医院肝胆外科,天津 300192)

摘要 目的:探讨新型橄榄油脂肪乳肠外营养联合肠内营养对肝切除术后恢复的作用。方法:收集2018年12月—2020年2月天津市第一中心医院拟行肝切除的肝细胞癌患者48例。随机分为试验组($n=24$)和对照组($n=24$)。试验组术前3 d给予口服肠内营养混悬剂TP-MCT,术后前3 d静脉输入新型橄榄油脂肪乳联合术后早期给予肠内营养混悬剂TP-MCT;对照组术前给予自由肠内营养,术后前3 d静脉输入大豆油长链脂肪乳的配制型肠外营养液联合术后早期给予口服肠内营养混悬剂TP-MCT。比较两组术前一般指标,术后并发症、营养状况、肝功能、体液、细胞免疫及炎症因子水平改变。结果:试验组和对照组在恶心呕吐、腹泻及术后并发症总发生率上的差异有统计学意义($\chi^2=3.122, 4.415, 4.761$, 均 $P<0.05$)。试验组术后7 d体重指数(BMI)和皮脂厚度均高于对照组($t=2.860, P<0.05$);术后第3天和第7天,试验组血清白蛋白水平及前白蛋白明显高于对照组($t=3.652, 4.150$, 均 $P<0.05$)。试验组与对照组术后第1天乳酸脱氢酶(LDH)、直接胆红素(DBIL)、活化部分凝血酶原时间(APTT)存在差异性($t=2.312, 3.165, 4.178$, 均 $P<0.05$);术后第3天及第7天,谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、LDH、DBIL、间接胆红素(IBIL)、APTT($t=1.450\sim 6.152$, 均 $P<0.05$)。术后第3天CD4⁺、CD8⁺T细胞在试验组中比例下降低于对照组($\chi^2=5.750, P<0.05$)。结论:应用新型橄榄油脂肪乳肠外营养联合肠内营养减少术后并发症的发生,耐受性良好,有助于营养状况、肝功能指标、细胞免疫、体液免疫及炎症因子水平的恢复。

关键词 肝癌;肝切除术;肠内营养;肠外营养;围手术期;肝功能

中图分类号 R657.3

文献标志码 A

Effect of perioperative enteral and parenteral nutrition on rapid recovery of patients after hepatectomy

CHEN Ying¹, ZHANG Ya-min²

(1.Department of General Surgery, Tianjin Occupational Disease Prevention and Control Hospital (Workers' Hospital), Tianjin 300011, China; 2.Department of Hepatobiliary Surgery, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of new olive oil fat emulsion parenteral nutrition combined with enteral nutrition on the recovery after hepatectomy. **Methods:** A total of 48 patients with hepatocellular carcinoma who were admitted to Tianjin First Central Hospital from December 2018 to February 2020 for hepatectomy were collected. They were randomly divided into experimental group ($n=24$) and control group ($n=24$). The experimental group was given oral enteral nutrition suspension TP-MCT 3 days before operation, intravenous injection of new olive oil fat emulsion combined with early postoperative enteral nutrition suspension TP-MCT 3 days after operation; the control group was given free enteral nutrition before operation, intravenous injection of soybean oil long chain fat emulsion combined with early postoperative oral enteral nutrition suspension TP-MCT 3 days before operation. The general indexes, postoperative complications, nutritional status, liver function, humoral and cellular immunity and inflammatory factors were compared between the two groups. **Results:** There were significant differences in the incidence of nausea, vomiting, diarrhea and postoperative complications between the experimental group and the control group ($\chi^2=3.122, 4.415, 4.761$, all $P<0.05$). The body mass index (BMI) and sebum thickness of the experimental group were higher than those of the control group on the 7th day after operation ($t=2.860, P<0.05$); the serum albumin level and prealbumin of the experimental group were significantly higher than those of the control group on the 3rd and 7th day after operation ($t=3.65, 4.150$, both $P<0.05$). There were significant differences in LDH, DBIL and APTT between the experimental group and the control group on the first day after operation ($t=2.312, 3.165, 4.178$, all $P<0.05$); there were significant differences in AST, ALT, LDH, DBIL, IBIL and APTT on the third and seventh day after operation ($t=1.450\sim 6.152$, all $P<0.05$). On the third day after operation, the proportion of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in the experimental group was lower than that in the control group ($\chi^2=5.750, P<0.05$). **Conclusion:** The application of new olive oil fat emulsion for parenteral nutrition combined with enteral nutrition in perioperative period can reduce the incidence of postoperative complications and is well tolerated. The patients' humoral immune function, humoral immune function and immune factors are improved.

Key words liver cancer; liver resection; enteral nutrition; parenteral nutrition; perioperative; liver function

作者简介 陈莹(1981-),男,主治医师,硕士,研究方向:普通外科;通信作者:张雅敏, E-mail: zhangyamin@medmail.com.cn。

肝切除术患者是营养不良的危险人群^[1]。传统用于肠外营养的脂质以富含 n-6 脂肪酸的植物油(如大豆油)为基础,可能会出现亚油酸的过量供应,干扰免疫功能,增加感染并发症的风险^[2]。相关数据表明,用橄榄油部分代替大豆油,可以提高安全性^[3]。本文以天津市第一中心医院拟行肝切除的肝细胞癌(HCC)患者为研究对象,探讨围手术期合理搭配肠内、肠外营养促进肝切除术后恢复的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 12 月—2020 年 2 月天津市第一中心医院拟行肝切除的肝细胞癌患者 48 例,随机分为试验组 24 例,对照组 24 例。入组标准:年龄 18~75 岁;符合 HCC 切除术标准;自愿受试并签署知情同意书。排除标准:合并其他部位恶性肿瘤;老年性痴呆、脑萎缩、脑血管疾病急性期或后遗症、认知能力障碍;局部或全身细菌感染急性期未能有效控制;严重糖尿病,血糖控制不佳;对营养制剂过敏,或无法耐受营养制剂。

1.2 研究方法

1.2.1 干预方案 试验组:(1)术前第 3 天:进低脂无渣半流质饮食,口服肠内营养制剂 TP-MCT(商品名康全甘,荷兰纽迪希亚公司)500 mL/d。(2)术前第 1、2 天:进低脂流质饮食,逐渐将 TP-MCT 增至 1 000 mL。(3)手术当天及术后前 3 d:静脉输入新型脂肪乳三腔袋(即用型)克林玫 1 500 mL(广州百特侨光医疗用品有限公司)进行肠外营养;术后排气后可适当饮水,进清流质,口服少量 TP-MCT。(4)术后 3~7 d:口服 TP-MCT 500~1 000 mL/d,逐渐恢复到低脂无渣半流质饮食。每日不足部分仍由克林玫补充(与对照组总量保持一致)。

对照组:(1)术前自由低脂饮食。(2)手术当天及术后前 3 d:静脉输入大豆油长链脂肪乳(商品名英脱利匹特,华瑞制药有限公司)肠外营养液 1 500 mL;术后排气后可适当饮水,进清流质,口服少量 TP-MCT 制剂。(3)术后 3~7 d:口服 TP-MCT 500~1 000 mL/d,逐渐恢复到低脂无渣半流质饮食。每日不足部分仍由英脱利匹补充。

1.2.2 临床资料收集及术前评估 记录患者的一般情况、主诉、现病史、既往史、个人史、家族史、体格检查、实验室检查、影像学检查(CT、MRI)等。术前评估包括:PS(ECOG)评分;皮脂厚度测定;肝功能评估:Child-Pugh 评分。

1.2.3 实验室检查 术前 1 d、术后第 1、4、7 天检查血常规、凝血功能、生化指标、免疫指标、肿瘤标记物。两组均空腹静脉血取各 4 mL,2 500 r/min 离心

20 min,离心后分离血浆和血细胞,取上层血清置于-70℃冰箱中保存备用。白细胞介素(IL)-6 采用酶联免疫吸附法进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行处理。正态分布的计量资料采用 *student-t* 或 ANOVA 检验;分类计数变量采取 χ^2 检验;两组分期分级等指标符合有序变量,组间采取单变量方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前一般指标比较 两组营养状态、肝功能以及 PS-ECOG 评分等指标均无统计学差异(均 $P>0.05$,表 1)。

表 1 两组术前各指标比较($\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$)

Tab 1 Comparison of preoperative indexes between the two groups ($\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$)

项目	试验组($n=24$)	对照组($n=24$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	64.96±11.64	63.72±10.92	-0.15	0.88
体重指数(kg/m ²)	21.67±2.07	22.26±1.92	-1.34	0.19
白蛋白(g/L)	38.30±5.30	39.80±1.60	5.78	0.24
性别				
男	14	15	0.39	0.53
女	10	9		
皮脂厚度(mm)	16.42±2.88	15.37±2.64	1.20	0.20
Child-Pugh 分级	5(3,10)	6(3,10)	2.19	0.94
PS-ECOG 评分	1(0,2)	1(0,2)	5.26	0.00

2.2 术后并发症情况 试验组共出现 3 例并发症,发生率为 12.64%。对照组出现并发症 6 例,发生率为 24.41%。两组在排尿困难、肺炎、切口感染、胆瘘、出血等的发生率上无统计学差异($P>0.05$),在恶心呕吐、腹泻及术后并发症总发生率上的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者术后并发症发生情况比较($n(\%)$)

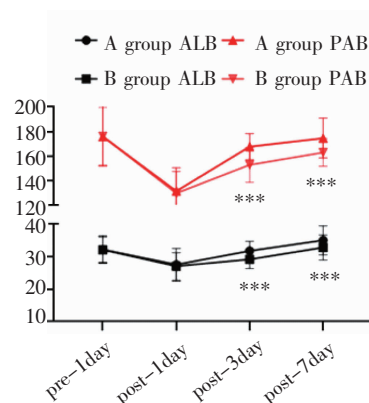
Tab 2 Comparison of postoperative complications between the two groups [$n(\%)$]

项目	试验组($n=24$)	对照组($n=24$)	χ^2	P
排尿困难	1(4.16)	1(4.16)	0.000	1.000
肺炎	0(0.00)	0(0.00)	0.329	0.627
恶心呕吐	1(4.16)	2(8.32)	3.122	0.041
切口感染	1(4.16)	2(8.32)	0.483	0.512
腹泻	1(4.16)	2(8.32)	4.415	0.035
胆瘘	0(4.16)	1(4.16)	0.597	0.440
出血	1(4.16)	2(8.32)	0.000	1.000
合计	3(12.64)	6(24.61)	4.761	0.027

2.3 营养状况变化 术后 7 d 试验组体重指数(BMI)和皮脂厚度均高于对照组($t=2.860$,均 $P<0.05$)。两组术后第 1 天血清白蛋白及前白蛋白均较术前明显下降,第 3 天及第 7 日均较第 1 天升高。术后

第3天和第7天,试验组血清白蛋白水平及前白蛋白明显高于对照组($t=3.652, 4.150$, 均 $P<0.001$), 见图1。

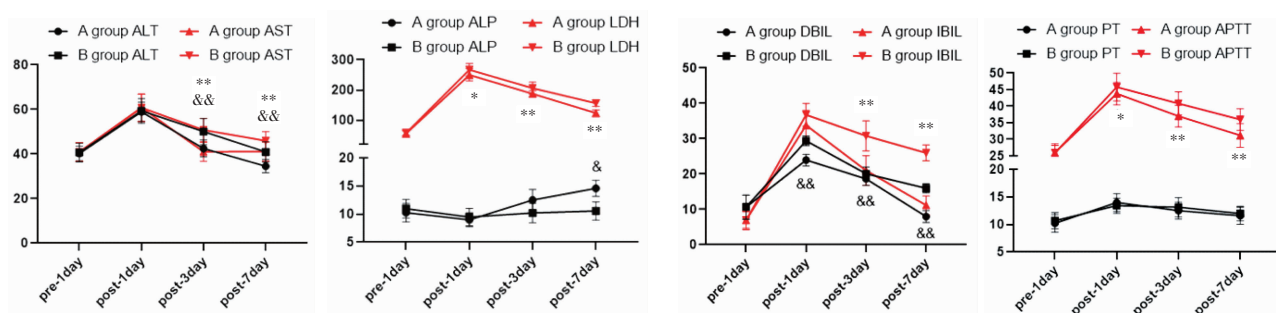
2.4 肝功能变化 试验组术前1 d 肝功能指标各项指标均无显著差异性(均 $P>0.05$); 术后第1天, 试验组乳酸脱氢酶(LDH)、直接胆红素(DBIL)、活化部分凝血酶原时间(APTT)增加幅度均低于对照组($t=2.312, 3.165, 4.178$, 均 $P<0.05$); 术后第3天, 谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、LDH、DBIL、间接胆红素(IBIL)、APPT 均存在显著性差异($t=1.450\sim 6.152$, 均 $P<0.05$); 到达第7天, ALT、AST、LDH、碱性磷酸酶(ALP)、DBIL、IBIL、APPT 亦有差异($t=1.450\sim 6.152$, 均 $P<0.05$); 另外, PT 两组一直无差异, 见图2。



注: A 组: 试验组; B 组: 对照组; *** $P<0.001$; ALB: 白蛋白; PAB: 前白蛋白

图1 两组血清白蛋白水平及前白蛋白变化

Fig 1 Changes of serum albumin and prealbumin levels in two groups



注: A 组: 试验组; B 组: 对照组; * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; LDH: 乳酸脱氢酶; ALP: 碱性磷酸酶; DBIL: 直接胆红素; IBIL: 间接胆红素; APTT: 活化部分凝血酶原时间; PT: 凝血酶原时间

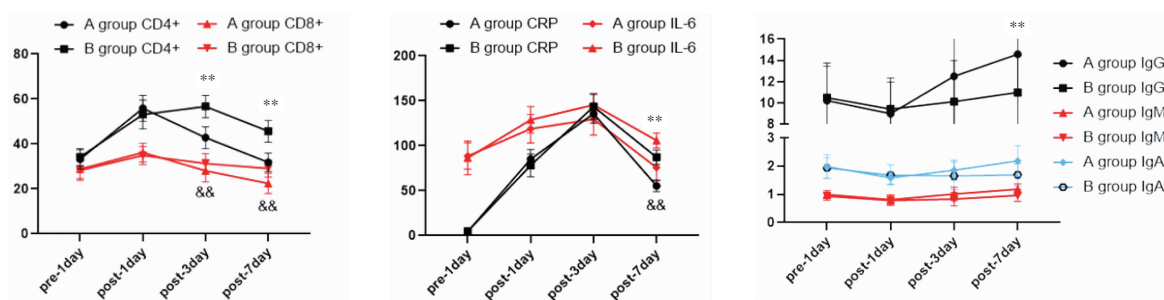
图2 两组围手术期肝功能指标变化

Fig 2 Changes of liver function indexes in two groups during perioperative period

2.5 体液、细胞免疫状况及炎症因子水平 试验组术前1 d 及术后第1天患者的细胞免疫、体液免疫及炎症因子水平均无明显差异(均 $P>0.05$); 术后第3天 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 细胞在试验组中比例下降低于对照组, 存在差异性($\chi^2=5.750$, 均 $P<0.05$); 第7天, $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 细胞和 IgG、IL-6、CRP 两组存有差异($t=$

1.982~5.230, 均 $P<0.05$); 另外, 体液免疫中 IgM、IgA 两组一直无差异, 见图3。

从趋势上看, $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 细胞及 IL-6、CRP 等指标均呈先上升后下降趋势。其次, 两组术后 IgG、IgM、IgA 上升, IgG 第7天数值有统计学意义($t=4.120$, $P<0.05$)。



注: A 组: 试验组; B 组: 对照组; * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$; CPR: C 反应蛋白; IL-6: 白细胞介素-6

图3 两组围手术期免疫状况及炎症因子水平

Fig 3 The immune status and inflammatory factor levels of the two groups during perioperative period

3 讨论

豆油脂质乳剂一直是肠胃外营养脂质制剂的主要成分, 但可能会引起机体炎性反应增高。研究

表明, 与含其他必需脂肪酸来源的乳剂相比, 纯大豆油乳剂使血清炎症标志物和氧化应激增加^[4]。研究表明, 与基于大豆的脂质相比, 利用替代的脂质

具有许多益处,可使炎症反应降低,具有免疫调节作用、较高的抗氧化剂含量,可降低胆汁淤积的风险,并改善某些亚组患者的临床结局,且与发病率和死亡率的关联较低^[5]。

本研究给予的肠外营养克林玫是一种新型橄榄油脂肪乳,含有80%橄榄油和20%大豆油成分,富含 ω -9单不饱和脂肪酸、维生素E、8种必需氨基酸、2种条件必需氨基酸、 α -生育酚,且含有更少植物甾醇。维生素E和 α -生育酚可作为抗氧化剂,清除过氧化脂质中的自由基,防止氧化脂质损伤的扩散^[6]。因此,克林玫具有双重抗氧化及更低的植物甾醇,可有效保护肝功能、增加免疫力、减少感染。而肠内营养TP-MCT含有高比例(1.5:1)的中链甘油三酯,不需要胆盐和胰脂酶消化,直接门静脉吸收,不依赖肉毒碱进入线粒体氧化,能够快速功能,减轻肝脏负担。并且与常规大豆油脂肪乳肠外营养配制相比,克林玫配置时间更短,节省人力成本^[7]。Turpin等^[8]回顾性分析68 984例使用肠外营养的患者发现,与配置营养袋组相比,三腔袋组血行感染发生率显著减少(17.5% vs. 26.6%)。有研究分析了Premier Perspective™数据库中2005—2007年接受肠外营养的所有 ≥ 18 岁且在ICU最少3 d患者的记录,结果发现,使用复合肠胃外营养与多腔袋相比,血液感染的可能性高19%(29.6% vs. 24.9%, OR=1.29, 95% CI:1.06~1.59)^[9]。而且克林玫简化了配制处理步骤,从而降低了微生物污染风险、血流感染风险、出错风险、配制混合物不稳定风险^[10]。

本研究结果说明,新型橄榄油脂肪乳肠外营养联合肠内营养可以有效减少患者恶心、呕吐和腹泻,从总体上减少术后并发症的发生。说明有效的肠内+肠外营养有助于术后胃肠道生理常态的恢复,通过改善患者营养状况,增强其机体免疫力,减少术后并发症的发生。Heidegger等^[11]研究表明,对于肠内营养不足以满足其营养目标的患者,在ICU入院第4天后将肠外营养与肠内营养联合使用,可减少医院感染并改善其临床结局。一项小型回顾性研究表明,重症急性胰腺炎患者联合肠外、肠外营养不仅可以改善胰腺炎的自然病史,而且可以减少并发症和死亡率^[12]。

本研究结果表明,新型橄榄油脂肪乳可有效促进术后患者营养状况的恢复。与Jia等^[13]的研究结果一致。该研究表明,与使用大豆油的肠外营养组相比,使用橄榄油的肠外营养组第5天时前白蛋白、白蛋白水平显著升高,合成代谢状态明显改善。

对肝功能各项指标及体液、细胞免疫及炎症因

子的研究也表明,不管是对肝细胞损伤程度,还是肝合成能力或分泌排泄能力,新型橄榄油脂肪乳肠外营养联合肠内营养都具有更大优势。并且含有橄榄油的脂肪乳剂可以保持免疫功能^[13]。而含有高水平n-6多不饱和脂肪酸(如大豆油)的脂肪乳剂可以抑制免疫系统,增加炎症,并且可能与感染率较高有关^[14]。

综上所述,以橄榄油为基础的肠外营养制剂可有效满足许多需要肠外营养人群的营养需求,并且具有良好的耐受性,是一个有价值的选择。

参考文献:

- [1] 王峪,刘懿,于立新,等.血浆胆红素吸附治疗在肝移植围手术期的应用[J].天津医科大学学报,2007,13(3):346
- [2] Webb A N, Hardy P, Peterkin M, et al. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial[J]. Nutrition, 2008, 24(11-12):1057
- [3] Ren T, Cong L, Wang Y, et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition: current applications and future developments[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2013, 10:1533
- [4] 何洁依,谢勇,陈蓉,等.肝硬化肝移植患者营养状况的调查[J].同济大学学报(医学版),2008,29(4):128
- [5] Anez-Bustillos L, Dao D T. Intravenous fat emulsion formulations for the adult and pediatric patient: understanding the differences[J]. Nutr Clin Pract, 2016, 31:596
- [6] Carpentier Y A, Dupont I E. Advances in intravenous lipid emulsions[J]. World J Surg, 2000, 24:1493
- [7] Hardy G, Puzovic M. Formulation, stability, and administration of parenteral nutrition with new lipid emulsions[J]. Nutr Clin Pract, 2009, 24(5):616
- [8] Turpin R, Canada T, Rosenthal V, et al. Bloodstream infections associated with parenteral nutrition preparation methods in the United States: a retrospective, large database analysis[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2012, 36(2):169
- [9] Pontes-Arruda A, Zaloga G, Wischmeyer P, et al. Is there a difference in bloodstream infections in critically ill patients associated with ready-to-use versus compounded parenteral nutrition?[J]. Clin Nutr, 2012, 31(5):728
- [10] Berlanda D, Sabin P, Gimeno-Ballester V, et al. Cost analysis of adult parenteral nutrition systems: three-compartment bag versus customized[J]. Nutr Hosp, 2013, 28(6):2135
- [11] Heidegger C P, Berger M M, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial[J]. Lancet, 2012, 381:385
- [12] Singh A, Chen M, Li T, et al. Parenteral nutrition combined with enteral nutrition for severe acute pancreatitis[J]. ISRN Gastroenterol, 2012, 2012:791383
- [13] Jia Z, Yang J, Xia Y, et al. Safety and efficacy of an olive oil-based triple-chamber bag for parenteral nutrition: a prospective, randomized, multi-center clinical trial in China[J]. Nutr J, 2015, 14:119
- [14] Wanten GJA. Parenteral lipids in nutritional support and immune modulation[J]. Clin Nutr Suppl, 2009, 4:13

(2020-12-23 收稿)