

◆ 本文引用: 王瑛,袁鹤立,张博,等. 肠内营养对行肝动脉化学治疗栓塞术原发性肝癌患者血清炎性因子及免疫细胞的影响[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(11): 1064-1069, 1073. DOI: 10.7683/xxxyxb.2019.11.014.

【临床研究】

肠内营养对行肝动脉化学治疗栓塞术原发性肝癌患者血清炎性因子及免疫细胞的影响

王 瑛¹, 袁鹤立², 张 博¹, 袁 楠¹, 郭建魁¹

(1. 开滦总医院肝胆外科,河北 唐山 063000;2. 华北理工大学附属医院儿科,河北 唐山 063000)

摘要: 目的 探讨肠内营养(EN)对原发性肝癌(PLC)患者肝动脉化学治疗栓塞(TACE)术后血清炎性因子、免疫细胞水平及预后的影响。方法 选择2014年6月至2016年6月在开滦总医院肝胆外科接受TACE治疗的90例肝癌患者为观察对象,根据术后营养支持方案分为观察组($n=42$)和对照组($n=48$)。对照组患者术后给予流食、半流食等,观察组患者在对照组治疗基础上给予EN;分别于术前及术后7、14、21 d检测2组患者血清白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)及CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 水平;观察2组患者术后3个月并发症发生情况及术后24个月生存状态。结果 2组患者术后7、14 d血清IL-1、IL-6、TNF- α 及CRP水平显著高于术前($P<0.05$);对照组患者术后21 d血清IL-6、TNF- α 水平与术前比较显著增高($P<0.05$);观察组患者术后21 d血清IL-1水平与术前比较显著增高($P<0.05$)。对照组患者术后14、21 d血清IL-6、TNF- α 、CRP水平及术后21 d血清IL-1水平均显著低于术后7 d($P<0.05$);对照组患者术后21 d血清IL-1、IL-6水平均显著低于术后14 d($P<0.05$)。观察组患者术后14、21 d血清IL-1、IL-6、TNF- α 及CRP水平均显著低于术后7 d($P<0.05$);观察组患者术后21 d的血清IL-6、TNF- α 及CRP水平显著低于术后14 d($P<0.05$)。2组患者术前及术后7 d血清IL-1、IL-6、TNF- α 及CRP水平组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);术后14、21 d,观察组患者血清IL-1、IL-6、TNF- α 及CRP水平均低于对照组($P<0.05$)。对照组患者术后7 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 及术后14 d CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 和术后21 d CD3 $^+$ 、CD8 $^+$ 与术前比较显著降低($P<0.05$)。观察组患者术后7 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 与术前比较显著降低($P<0.05$),观察组患者术后14 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 及术后21 d CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 与术前比较显著升高($P<0.05$)。对照组患者术后14 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 及术后21 d CD4 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 显著高于术后7 d,观察组患者术后14 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 及术后21 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 显著高于术后7 d($P<0.05$)。与术后14 d比较,对照组患者术后21 d CD3 $^+$ 显著降低($P<0.05$);观察组患者术后21 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 与术后14 d比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2组患者术前及术后7 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 水平组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);术后14、21 d观察组患者CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 均高于对照组($P<0.05$)。对照组与观察组患者术后3个月内并发症发生率分别为41.67% (20/48)、21.43% (9/42),观察组患者并发症发生率显著低于对照组($\chi^2=5.347, P<0.05$)。对照组患者术后6、12、18、24个月生存率分别为97.92% (47/48)、81.25% (39/48)、56.25% (27/48)、37.50% (18/48),观察组患者术后6、12、18、24个月生存率分别为100.00% (42/42)、88.10% (37/42)、73.81% (31/42)、59.52% (25/42),观察组患者的生存率明显高于对照组(Log-rank $\chi^2=4.964, P<0.05$)。结论 EN可以降低TACE治疗术后PLC患者的血清炎性因子水平,提高免疫细胞水平,降低患者术后并发症发生率,提高术后生存率,有助于改善患者的预后。

关键词: 肠内营养;原发性肝癌;炎性递质;免疫细胞;预后

中图分类号: R735.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2019)11-1064-07

Effect of enteral nutrition on the levels of serum inflammatory factors and immune cells in patients with primary hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization

WANG Ying¹, YUAN He-li², ZHANG Bo¹, YUAN Nan¹, GUO Jian-kui¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China; 2. Department of Pediatrics, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of enteral nutrition (EN) on serum inflammatory factors, immune cells and prognosis in patients with primary liver cancer (PLC) after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** From June 2014 to June 2016, 90 patients with liver cancer who received TACE treatment in Department of Hepatobiliary

DOI: 10.7683/xxxyxb.2019.11.014

收稿日期: 2019-06-24

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(编号:20181452)。

作者简介: 王瑛(1983-),男,河北唐山人,硕士,主治医师,研究方向:肝硬化、原发性肝癌等疾病的诊治。

通信作者: 袁鹤立(1984-),女,苗族,湖南绥宁人,硕士,主治医师,研究方向:小儿肝脏及胆道系统疾病的诊治;E-mail:klyy1892@163.com。

Surgery of Kailuan General Hospital were selected as the observation objects. According to the nutritional support scheme adopted after operation, they were divided into observation group ($n=42$) and control group ($n=48$). Patients in the control group were given traditional diet after operation, such as liquid food, semi liquid food, and so on; patients in the observation group were given EN on the basis of traditional diet of the control group. The serum levels of (interleukin, IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and serum hypersensitive C-reactive protein (CRP), CD3, CD4 and CD8 were measured and compared before operation and at 7, 14 and 21 days after operation between the two groups. The occurrence of comorbidity within three months and the survival status within 24 months were observed in the two groups. **Results** The serum levels of IL-1, IL-6, TNF- α and CRP at 7, 14 days after operation were significantly higher than those before operation in the two groups ($P<0.05$); the serum levels of IL-6 and TNF- α at 21 days after operation in the control group were significantly higher than those before operation ($P<0.05$); the serum level of IL-1 at 21 days after operation in the observation group was significantly higher than that before operation ($P<0.05$). The serum levels of IL-6, TNF- α , CRP at 14, 21 days after operation and the level of IL-1 at 21 days after operation were significantly lower than those at 7 days after operation in the control group ($P<0.05$), and the serum levels of IL-1 and IL-6 at 14 days after operation were significantly lower than those at 21 days after operation in the control group ($P<0.05$). The serum levels of IL-1, IL-6, TNF- α and CRP at 14, 21 days after operation were significantly lower than those at 7 days after operation in the observation group ($P<0.05$); the serum levels of IL-6, TNF- α and CRP at 21 days after operation were significantly lower than those at 14 days after operation in the observation group ($P<0.05$). There was no significant difference in the level of IL-1, IL-6, TNF- α and CRP between the two groups before operation and at 7 days after operation ($P>0.05$). The levels of IL-1, IL-6, TNF- α and CRP in the observation group were lower than those in the control group at 14 and 21 days after operation ($P<0.05$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$ at 7 days after operation, the levels of $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$ at 14 days after operation and the levels of $CD3^+$ and $CD8^+$ at 21 days after operation were lower than those before operation in the control group ($P<0.05$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ at 7 days after operation were significantly lower than that before operation, while the levels of $CD3^+$, $CD4^+/CD8^+$ at 14 days after operation, and the level of $CD4^+/CD8^+$ at 21 days after operation were significantly higher than that before surgery in the observation group ($P<0.05$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ at 14 days after operation and the level of $CD4^+/CD8^+$ at 21 days after operation were significantly higher than at 7 days after operation in the control group ($P<0.05$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+/CD8^+$ at 14 days after operation and the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ at 21 days after operation were significantly higher than at 7 days after operation in the observation group ($P<0.05$). The level of $CD3^+$ at 21 days after operation was lower than that at 14 days after operation in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the level of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ between those at 21 days after operation and at 14 days after operation in the observation group ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the level of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ between the two groups before operation and at 7 days after operation ($P>0.05$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were all higher than those in the control group at 14 and 21 days after operation ($P<0.05$). The incidence of complications at three months after operation in the control group and the observation group was 41.67% (20/48) and 21.43% (9/42), respectively, and the incidence of complications in the observation group was significantly lower than that in the control group ($\chi^2=5.347, P<0.05$). The survival rates at 6, 12, 18 and 24 months in the control group were 97.92% (47/48), 81.25% (39/48), 56.25% (27/48) and 37.50% (18/48), respectively. The survival rates at 6, 12, 18 and 24 months in the observation group were 100% (42/42), 88.10% (37/42), 73.81% (31/42) and 59.52% (25/42), respectively. The survival rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (Log-rank $\chi^2=4.964, P<0.05$). **Conclusion** EN can reduce the serum inflammatory factor level of PLC patients after TACE treatment, improve the level of immune cells, reduce the incidence of postoperative complications, improve the postoperative survival rate, and help improve the prognosis of PLC patients.

Key words: enteral nutrition; primary liver cancer; inflammatory transmitters; immunocyte; prognosis

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是最常见的恶性肿瘤之一,其发病机制及病因尚未确定,目前公认的致病因素主要有肝炎病毒感染、过度饮酒、黄曲霉毒素、非酒精性脂肪肝等,5 a生存率仅15%^[1-3]。营养治疗在肿瘤患者的综合治疗中发挥重要作用。PLC患者常存在营养不良风险,因此,营养治疗对PLC患者有着重要意义。有研究表明,

PLC患者术后早期进行肠内营养(enteral nutrition, EN)治疗不仅有利于伤口愈合、减少感染,还有助于改善肝功能、缩短住院日、减少住院花费、改善预后等^[4]。加强对有营养不良风险的PLC患者的营养治疗,对其术后恢复尤为重要。但国内外针对PLC患者如何提供合理、有效、经济、标准的营养支持治疗还无统一规范的方案。本研究主要对比EN治疗

和经口传统进食对肝动脉化学治疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)术后 PLC 患者炎性细胞因子及免疫细胞水平的影响,并比较术后并发症及生存率,旨在为 TACE 术后 PLC 患者的尽早恢复和改善生存质量提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 6 月至 2016 年 6 月在开滦总医院肝胆外科接受 TACE 治疗的 90 例肝癌患者为观察对象,均符合原发性肝癌诊断标准并经实验室检查、影像学检查及病理检查确诊为原发性肝癌。纳入标准:(1)经临床、实验室检查、影像学检查及病理学检查明确诊断为原发性肝癌;(2)术前病理类型为肝细胞性肝癌;(3)巴塞罗那肝肿瘤临床分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)为 A、B 期;(4)术前未经过放射治疗、化学治疗、靶向药或其他抗肿瘤治疗;(5)知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)肝功能 Child-Pugh 分级 C 级;(2)合并其他特殊疾病,如糖尿病、肾功能不全、血液系统疾病等;(3)术后不能耐受或者更改 EN 治疗方案;(4)术前未有效控制乙型肝炎病毒患者;(5)肿瘤肝内转移或合并其他恶性肿瘤、丙型肝炎后肝硬化的患者;(6)心理精神疾病、妊娠或哺乳期患者。90 例患者分为观察组($n=42$)和对照组($n=48$)。观察组:男 33 例,女 9 例;年龄 42~74(50.3±11.7)岁;体质质量指数(body mass index, BMI)20.1~28.6(24.8±1.9)kg·m⁻²;营养风险筛查 2002(nutritional risk screening 2002, NRS 2002)评分 3.0~5.0(4.5±1.5)分;肿瘤直径 3.5~8.9(5.8±1.6)cm;应用可载药微球者 8 例;BCLC 分期:A 期 23 例、B 期 19 例;合并乙型肝炎后肝硬化 27 例,肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 37 例,B 级 5 例;有吸烟史 27 例,有饮酒史 25 例。对照组:男 40 例,女 8 例;年龄 45~72(51.5±9.8)岁;BMI 21.2~27.9(24.8±1.9)kg·m⁻²;NRS2002 评分 3.0~5.0(4.7±1.6)分;肿瘤直径 4.5~9.0(6.1±1.2)cm,应用可载药微球 12 例;BCLC 分期:A 期 25 例,B 期 23 例;合并乙型肝炎后肝硬化 36 例,肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 42 例,B 级 6 例;有吸烟史 35 例,有饮酒史 32 例。2 组患者的性别、年龄、BMI、NRS2002 评分、肿瘤直径、应用可载药微球、BCLC 分期、乙型肝炎后肝硬化、肝功能 Child-Pugh 分级、吸烟及饮酒情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获开滦总医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

2 组患者均给予 TACE 术,将注射

用洛铂(海南长安国际制药有限公司,国药准字 H20050308)按照 50 mg·m⁻² 的剂量与 30~50 mL 碘化油注射液(烟台鲁银药业有限公司,国药准字 H37022398)混合,经股动脉注入肿瘤周围血管,部分患者应用可载药洛铂微球(江苏恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司,国械注准 20153771072)。2 组患者术后 24 h 内给予静脉置管滴注静脉营养液,静脉营养液采用氨基酸、脂肪乳和葡萄糖以 1.5:2:3 配置),按照每日 105 kJ·kg⁻¹ 热量和每日 0.2 g·kg⁻¹ 氮供给标准;术后给予异甘草酸镁(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20051942)100 mg 加入 50 g·L⁻¹ 葡萄糖 250 mL 中,静脉滴注,每日 1 次,疗程 7 d。恶心、呕吐症状明显者,给予盐酸托烷司琼注射液(山西振东制药有限公司,国药准字 H20052476)5 mL,静脉推注,每日 1 次。治疗过程中可根据病情,适量补充电解质及微量元素。

对照组患者术后予以传统饮食指导,目标能量为 35~40 kcal·kg⁻¹·d⁻¹。先予流食如水、牛奶、米汤等,根据患者情况于术后 2~5 d 逐步过渡到半流食,如稀粥、面条汤、鸡蛋羹、酸奶等,每日 4~6 次餐(含夜间加餐);随访 21 d。观察组患者在对照组饮食指导基础上给予短肽型肠内营养剂[荷兰纽迪希亚制药(无锡)有限公司,进口药品注册证号 H20100287],以 20~30 ℃ 温开水稀释后口服,TACE 治疗术后 6 h 内给予 50~100 g,术后 12~24 h 给予 100~125 g,术后 2 d 给予 125~250 g,术后 3 d 以后根据患者耐受情况逐渐增加剂量,至每日最大量 325 g,总疗程为 21 d。注意观察患者胃肠功能,如患者服用后出现腹胀、腹泻等不良反应,调整短肽型肠内营养剂稀释度,采取少量多次、先稀后浓的方法口服,口服困难者可放置经鼻空肠营养管[荷兰纽迪希亚制药(无锡)有限公司,进口器械注册证号 2013 第 2662104 号]缓慢滴注;胃肠症状明显者给予胃动力药对症治疗。

1.3 实验室检测 分别于术前及术后 7、14、21 d 抽取患者空腹晨起静脉血 5 mL,3 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,取血清,使用 ST-360 酶标仪(北京伯乐公司),采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平;使用 7600-020 全自动生物化学分析仪(日本日立公司),采用乳胶增强透射免疫比浊法检测血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平;使用 FACS Calibur 流式细胞仪(美国 BD 公司),采用流式细胞术检测血清 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平。

检测试剂盒为上海依科赛公司产品,所有操作按照试剂盒说明书及实验室要求规范进行。

1.4 随访 (1)近期临床观察:随访记录患者TA-CE术后3个月内出现的并发症,包括上消化道出血、肝性脑病、自发性腹膜炎、肝癌破裂出血、肺炎、胸腹水、肝衰竭等。通过采取病历资料、门诊复诊及电话询问等记录患者并发症情况。(2)远期随访:术后随访至少2a,每1~2个月随访1次,截止日期为2018年7月1日。通过查阅病历资料、电话预约门诊复诊及电话询问等记录患者生存情况。

1.5 统计学处理 应用SPSS 25.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行t检验;计数资料进行 χ^2 检验,2组患者术后累积生存率比较采用Log-rank检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者血清IL-1、IL-6、TNF- α 及CRP水平比较 结果见表1。与术前比较,2组患者术后7、

表1 2组患者手术前后血清IL-1、IL-6、TNF- α 及CRP水平比较

Tab. 1 Comparison of serum levels of IL-1, IL-6, TNF- α and CRP between the two groups before and after operation

组别	n	(x ± s)			
		IL-1/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照组	48				
术前		44.96 ± 8.14	18.92 ± 2.94	41.18 ± 8.27	10.24 ± 4.21
术后7 d		58.28 ± 10.21 ^a	124.59 ± 26.72 ^a	62.18 ± 12.15 ^a	22.09 ± 7.52 ^a
术后14 d		57.85 ± 10.13 ^a	95.71 ± 19.48 ^{ab}	53.47 ± 11.39 ^{ab}	12.49 ± 4.29 ^{ab}
术后21 d		48.14 ± 12.53 ^{bc}	43.58 ± 6.53 ^{abc}	50.29 ± 9.13 ^{ab}	11.18 ± 6.53 ^b
观察组	42				
术前		44.73 ± 8.91	18.68 ± 3.67	40.35 ± 7.52	9.51 ± 3.72
术后7 d		58.17 ± 9.56 ^a	135.72 ± 22.15 ^a	62.51 ± 9.44 ^a	21.34 ± 4.83 ^a
术后14 d		52.32 ± 10.23 ^{abd}	68.21 ± 11.92 ^{abd}	43.52 ± 9.73 ^{abd}	10.97 ± 3.94 ^{bd}
术后21 d		46.32 ± 9.87 ^{abd}	22.21 ± 11.92 ^{bcd}	38.21 ± 10.25 ^{bcd}	6.21 ± 3.62 ^{cd}

注:与术前比较^a $P < 0.05$;与术后7 d比较^b $P < 0.05$;与术后14 d比较^c $P < 0.05$;与对照组比较^d $P < 0.05$ 。

2.2 2组患者手术前后CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水平比较 结果见表2。对照组患者术后7 d CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 及术后14 d CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 和术后21 d CD3 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 水平显著低于术前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者术后7 d CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 显著降低于术前,术后14 d CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水平及术后21 d CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水平显著高于术前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与术后7 d比较,对照组患者术后14 d CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水平及术后21 d CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水平显著升高,术后14 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水平显著升高,术后14 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水

平及术后21 d CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水平显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与术后14 d比较,对照组患者术后21 d CD3 $^{+}$ 水平显著降低($P < 0.05$),CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 及CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者术后21 d与术后14 d CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组患者术前及术后7 d CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);术后14、21 d,观察组患者CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 2 组患者手术前及术后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较**Tab. 2 Comparison of the CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ levels between two groups before and after operation ($\bar{x} \pm s$)**

组别	n	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	48				
术前		54.45 ± 8.93	31.82 ± 2.33	32.15 ± 2.04	1.18 ± 0.24
术后 7 d		52.28 ± 3.96 ^a	27.54 ± 2.01 ^a	26.98 ± 1.82 ^a	1.02 ± 0.12 ^a
术后 14 d		55.94 ± 4.42 ^b	30.79 ± 1.65 ^b	29.54 ± 2.76 ^{ab}	1.14 ± 0.18 ^{ab}
术后 21 d		52.17 ± 5.97 ^{ac}	29.52 ± 2.41 ^b	27.12 ± 7.12 ^a	1.12 ± 0.34 ^b
观察组	42				
术前		54.37 ± 9.35	32.06 ± 2.14	33.48 ± 2.27	1.16 ± 0.16
术后 7 d		51.19 ± 5.37 ^a	28.59 ± 2.97 ^a	29.15 ± 1.64 ^a	1.19 ± 0.11 ^a
术后 14 d		62.04 ± 7.12 ^{abd}	32.63 ± 1.81 ^{ad}	31.68 ± 1.51 ^{ad}	1.31 ± 0.37 ^{abd}
术后 21 d		58.12 ± 6.29 ^{bd}	31.45 ± 4.26 ^{bd}	33.12 ± 4.72 ^{bd}	1.42 ± 0.49 ^{abd}

注:与术前比较^a $P < 0.05$;与术后 7 d 比较^b $P < 0.05$;与术后 14 d 比较^c $P < 0.05$;与对照组比较^d $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者术后并发症比较 对照组患者术后 3

月内发生上消化道出血 2 例,肝性脑病 2 例,自发性腹膜炎 3 例,肝癌破裂出血 1 例,肺炎 3 例,胸腹水 7 例肝功能衰竭 2 例,并发症发生率为 41.67% (20/48)。观察组患者术后 3 月内发生上消化道出血 1 例,肝性脑病 1 例,自发性腹膜炎 2 例,肝癌破裂出血 1 例,肺炎 1 例,胸腹水 3 例,并发症发生率为 21.43% (9/42)。观察组患者并发症发生率显著低于对照组,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.347, P < 0.05$)。

2.4 2 组患者术后生存率比较 对照组患者术后 6、12、18、24 个月生存率分别为 97.92% (47/48)、

81.25% (39/48)、56.25% (27/48)、37.50% (18/48),观察组患者术后 6、12、18、24 个月生存率分别为 100% (42/42)、88.10% (37/42)、73.81% (31/42)、59.52% (25/42);观察组患者术后生存率明显高于对照组,差异有统计学意义 (Log-rank $\chi^2 = 4.964, P < 0.05$)。

3 讨论

PLC 是消化系统常见的恶性肿瘤之一,对不能手术切除的 PLC 患者,TACE 被作为一线治疗方案。TACE 治疗是通过准确选择肿瘤血管,将化学治疗药物栓塞、灌注至相应动脉,从而杀死癌细胞,使肿瘤组织缺血坏死,达到提高患者生存率的目的^[5]。TACE 治疗可显著延长 PLC 患者的总生存率,被认为是安全、有效且不良反应少的微创治疗方法^[6],但术后可能出现腹痛、发热等症状,甚至出现胆管炎、胰腺炎、肺栓塞等严重并发症^[7-8]。恶性肿瘤患者机体常处于高代谢状态,近年来,临床日益重视对恶性肿瘤患者的营养治疗,而 EN 具有无创、营养物质摄入方便、促进胃肠功能恢复、易吸收等优点,并

可以防止肠道内微生物移位,达到减少感染的目的^[9-11]。2016 年美国危重病医学学会和美国肠外营养学会评估营养支持的指南指出,如果患者不能经口摄入足够的营养食物,应尽早进行 EN;如果其胃肠功能正常,与肠外营养相比,应该首选 EN,无论是危重症患者,均能通过 EN 治疗受益^[12]。本研究中,进行 EN 治疗的肠内营养剂为短肽蛋白质混悬性液体,具有脂肪含量低、不含膳食纤维、易消化吸收、口感易被接受等特点,其本身含有的脂类为中链三酰甘油,无需消化酶分解而被吸收,更易被胃肠功能尚未恢复、消化酶缺乏的 TACE 术后患者吸收利用。

感染与 PLC 患者的炎性因子水平密切相关,当 PLC 患者的炎性因子水平过高时可会导致炎症出现及进展。IL-1 可以协同刺激抗原提呈细胞和 T 细胞活化来促进抗体合成,并诱导肝脏内急性期蛋白合成,引起炎症介质释放。IL-6 可以刺激肝细胞合成急性期蛋白,直接参与炎症反应的发生。TNF- α 能促进 T 细胞及其他杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,但 TNF- α 过量时会破坏正常肝细胞,导致肝脏炎症、肝细胞坏死,加重肝损伤程度^[13-14]。血清 CRP 是一种非特异性炎症指标,有研究表明,血清 CRP 水平升高与肝癌的发生及慢性肝病患者的死亡有密切关系^[15],高水平的血清 CRP 是 TACE 术后 PLC 患者预后不良的重要指标之一^[16-17]。

本研究结果显示,2 组患者术后 7、14 d 血清 IL-1、IL-6、TNF- α 及 CRP 水平显著高于术前,对照组患者术后 21 d 血清 IL-6、TNF- α 水平及观察组患者术后 21 d 血清 IL-1 水平均显著高于术前,提示 TACE 术治疗可导致患者术后炎性因子水平升高。对照组患者术后 14、21 d 血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水

平及术后 21 d 血清 IL-1 水平均显著低于术后 7 d, 术后 21 d 血清 IL-1、IL-6 水平均显著低于术后 14 d; 观察组患者术后 14、21 d 血清 IL-1、IL-6、TNF- α 及 CRP 水平均显著低于术后 7 d, 术后 21 d 血清 IL-6、TNF- α 及 CRP 水平显著低于术后 14 d, 说明 2 组患者经治疗后炎症反应均有所改善。2 组患者术前及术后 7 d 血清 IL-1、IL-6、TNF- α 、CRP 水平组间比较差异均无统计学意义, 但观察组患者术后 14 d、21 d 时 IL-1、IL-6、TNF- α 及 CRP 水平明显低于对照组, 提示 EN 可以降低 PLC 患者术后血清 IL-1、IL-6、TNF- α 及 CRP 水平, 减少 PLC 患者 TACE 术后发生感染的风险。

T 细胞是淋巴细胞的重要组成部分, 具有杀伤靶细胞、抑制 B 细胞产生抗体、对特异性抗原、促有丝分裂原产生应答反应产生细胞因子等作用, 可以保护人体免于感染。CD3 $^+$ 是总 T 细胞, 与信号转导密切相关; CD4 $^+$ 细胞具有协助体液免疫和细胞免疫的功能, 又称为辅助性 T 细胞; CD8 $^+$ 细胞即细胞毒 T 细胞, 在特异性免疫反应中起识别和呈递抗原的重要作用^[18-20]。在临床中, CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 比值是免疫调节的一项指标, 肿瘤患者此值常低于正常范围。目前, 人体免疫细胞的调节在 PLC 疾病进展中作用机制的相关研究越来越受到重视。本研究结果显示, 2 组患者术后 7 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 与术前比较均显著降低, 提示患者因 TACE 手术导致免疫功能受损伤; 与术后 7 d 比较, 对照组患者术后 14 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 水平及术后 21 d CD4 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 水平显著升高, 观察组患者术后 14 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 水平及术后 21 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 水平显著升高, 提示患者的免疫功能有所恢复; 2 组患者术前及术后 7 d CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 水平比较差异均无统计学意义, 术后 14、21 d 观察组患者 CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 水平均高于对照组, 提示相对于传统的营养方法, EN 治疗可以更好地提高 TACE 术后患者的免疫细胞水平及 CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 比值, 促进免疫功能尽早恢复, 改善 TACE 术中应用化学治疗药物导致的术后免疫功能抑制状态, 对预防患者 TACE 术后感染具有重要临床意义。此外, 观察组患者 TACE 术后 3 个月并发症发生率明显低于对照组, 且观察组患者术后 6、12、18、24 个月生存率高于对照组, 提示 EN 可以减少 PLC 患者 TACE 术

后并发症, 提高肿瘤患者的生活质量, 延长 TACE 术后 PLC 患者的生存期, 改善 PLC 患者的预后。

综上所述, EN 可以降低 TACE 术后 PLC 患者血清炎性因子水平, 提高免疫细胞水平, 降低患者术后并发症发生率, 提高术后生存率, 改善患者预后。但本研究观察例数较少, 还有待于进一步增加临床样本量, 延长观察时间, 开展多中心病例研究, 并进一步观察不同配方 EN 的效果。

参考文献:

- [1] DI POTO C, HE S, VARGHESE R S, et al. Identification of raceassociated metabolite biomarkers for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis and hepatitis C virus infection [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0192748.
- [2] MITTAL S, KANWAL F, YING J, et al. Effectiveness of surveillance for hepatocellular carcinoma in clinical practice: a United States cohort [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(6): 1148-1154.
- [3] LEPAGE C, BOSSARD N, DEJARDIN O, et al. Trends in net survival from rectal cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2017, 26: S48-S55.
- [4] KAUFFMANN R M, HAYES R M, VANLAEKEN A H, et al. Hypocaloricenteral nutrition protects against hypoglycemia associated with intensive insulin therapy better than intravenous dextrose [J]. *Am Surg*, 2014, 80(11): 1106-1111.
- [5] ROEHLEN N, KNOOP R F, LAUBNER K, et al. Ischemic duodenal ulceration after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a case report [J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2018, 12(2): 352-359.
- [6] PECORELLI A, LENZI B, GRAMENZI A, et al. Curative therapies are superior to standard of care (transarterial chemoembolization) for intermediate stage hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Int*, 2017, 37(3): 423-433.
- [7] MARCACUZO QUINTO A, NUTU O A, SAN ROMÁN MANSO R, et al. Complications of transarterial chemoembolization (TACE) in the treatment of liver tumors [J]. *Cir Esp*, 2018, 96(9): 560-567.
- [8] TU J, JIA Z, YING X, et al. The incidence and outcome of major complication following conventional TAE/TACE for hepatocellular carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(49): e5606.
- [9] AIDA T, FURUKAWA K, SUZUKI D, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy [J]. *Surgery*, 2014, 155(1): 124-133.

(下转第 1073 页)

评分、FEV1 及 FEV1/FVC 显著高于治疗前, 观察组患儿 ACT 评分、FEV1 及 FEV1/FVC 显著高于对照组; 提示阿奇霉素联合甲泼尼龙可以有效改善难治性支气管哮喘患儿的肺功能。另外, 观察组患儿出现面部潮红 1 例, 上腹部不适 2 例, 对照组患儿出现胃肠不适 1 例, 均经对症处理后缓解; 2 组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义; 表明阿奇霉素和甲泼尼龙联合治疗难治性支气管哮喘安全可行。

综上所述, 阿奇霉素联合甲泼尼龙可有效抑制难治性支气管哮喘患儿炎症反应, 改善患儿临床症状, 且无严重不良反应。

参考文献:

- [1] 赵茜叶,赵德育. 儿童难治性哮喘的识别与处理[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(16):1204-1207.
- [2] 卢春亚,张国俊. 难治性哮喘的研究新进展[J]. 河南医学研究, 2016,25(4):656-658.
- [3] 吴迪. 支气管哮喘治疗现状及进展[J]. 医学综述, 2013, 19(4):664-667.
- [4] 徐锋,韩纪昌,张雅军,等. 阿奇霉素对难治性哮喘患儿肺功能及气道炎症的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(16):153-153,154.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南[J].

(上接第 1069 页)

- [10] LI G, REN J, WANG G, et al. Preoperative exclusive enteral nutrition reduces the postoperative septic complications of fistulizing Crohn's disease[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014,68(4):441-446.
- [11] HOLST M, RASMUSSEN H H, IRTUN O. Advances in clinical nutrition in GI surgery [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014,9(4):1-7.
- [12] PASH E. Enteral nutrition: options for short-term access[J]. *Nutr Clin Pract*, 2018,33(2):170-176.
- [13] DOLL D N, RELICK S L, BARR T L, et al. Rapid mitochondrial dysfunction mediates TNF-alpha-induced neurotoxicity [J]. *J Neurochem*, 2015,132(4):443-451.
- [14] DZIEDZIC T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke[J]. *Expert Rev Neurotherapeut*, 2015,15(5):523-531.
- [15] KINOSHITA A, ONODA H, IMAI N, et al. The C-Reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015,22(3):803-810.
- [16] XUAN Z D, ZHOU L, WANG Y, et al. Prognostic value of the

中华结核和呼吸杂志,2008,31(3):177-189.

- [6] 杨一民,曾谷兰,李雅心,等. 儿童支气管哮喘控制测试的临床应用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(16):1248-1252.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,中华儿科杂志编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志,2008,46(10):745-750.
- [8] 吉宁飞,黄茂. 难治性哮喘的定义、表型与治疗进展[J]. 国际呼吸杂志,2013,33(23):1805-1808.
- [9] 向莉. 全球哮喘防治创议(GINA)2018 更新版要点导读与解析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(11):807-811.
- [10] PRASAD B N. Refractory asthma: an old disorder; novel approaches for effective control[J]. *Med J Armed Forces India*, 2016, 72(3):277-280.
- [11] MENZELLA F, LUSUARDI M, GALEONE C, et al. Mepolizumab for severe refractory eosinophilic asthma: evidence to date and clinical potential[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2016, 7(6):260-277.
- [12] ASGHARZADEH M, GHORGHANLU S, RASHEDI J, et al. Association of promoter polymorphisms of interleukin-10 and interferon-gamma genes with tuberculosis in Azeri population of Iran[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2016, 15(3):167-73.
- [13] 蒋曼. 阿奇霉素治疗支气管哮喘患儿的疗效及对外周血辅助性 T 淋巴细胞功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(33):49-50.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

combination of serum levels of vascular endothelial growth factor, C-reactive protein and contrast-enhanced ultrasound in patients with primary liver cancer who underwent transcatheter arterial chemoembolization [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(12):1169-1178.

- [17] KANG S J, KIM U J, KIM S E, et al. Predictive value of procalcitonin for bacterial infection after transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018(5):1-8.
- [18] PERDOMO-CELIS F, VELILLA P A, TABORDA N A, et al. An altered cytotoxic program of CD8⁺ T-cells in HIV-infected patients despite HAART-induced viral suppression [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e0210540.
- [19] 代景莹,邹孟颖,杨曦,等. 慢性髓细胞白血病患者 Th1 及 CD8⁺ T 淋巴细胞水平与疗效的相关性分析[J]. 重庆医学, 2019,48(7):1145-1148,1154.
- [20] 王新梅,王雪野,韩梅,等. 人体外周血 CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻ 双阴性 T 细胞体外扩增的实验研究[J]. 中国实验诊断学, 2017,21(10):1831-1834.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:杨博)