DOI :10.13455/j.cnki.cjcor.1999.02.035

·临床实践·

全肠外营养加高聚金葡素的临床应用

云峰 王庆康 李永研 孔繁华

〔摘要〕 **目的与方法** 将全肠外营养加免疫调节剂高聚金葡素应用于消化道肿瘤根治术病人，观察其营养指标和免疫指标的变化。**结果** 氮平衡明显改善；IgG、IgM、C^3、CD^{3+}、CD^{4+}、CD^{4+}/CD^{8+}和 NKC 明显升高，与 TPN 组相比差异显著（$P<0.05$ 或 0.01），且接近正常对照值水平。**结论** 营养状况和免疫功能的改善是 TPN 和 HAS 双重作用的结果，并达到较理想的状态。

〔关键词〕 全肠外营养 高聚金葡素 消化道恶性肿瘤

营养不良和免疫功能低下是消化道恶性肿瘤病人临床常见而又难于解决的难题。近年来，全肠外营养（TPN）应用于围手术期消化道恶性肿瘤病人，正受到普遍关注。TPN 虽然可以改善病人的营养状况，但并不能完全有效地改善由于肿瘤及手术创伤所导致的免疫抑制[1,2]。高聚金葡素（HAS）是我国自行研制开发的一种新型生物反应调节剂[3~5]，能显著地增强机体免疫功能，直接抑制肿瘤细胞生长，修复损伤组织和细胞。我们以消化道肿瘤手术病人为观察对象，联合 TPN 和 HAS 治疗手段，进行了临床应用研究。

材料和方法

1. 病人选择 选择 1997 年 7 月至 1998 年 3 月消化道恶性肿瘤病人 37 例，男 23 例，女 14 例，中位年龄 56 岁。选择条件：①所有病人均经病理证实。②接受了根治性手术。③无免疫系统及代谢性疾病。④近期体重下降 10%以上。计胃癌 12 例，直肠癌 8 例，结肠癌 7 例，肝癌 3 例，胰腺癌 2 例，贲门癌 2 例，十二指肠癌 1 例，胆囊癌 1 例，胆管癌 1 例。

2. 分组 术后随机分三组。对照组（$n=13$），给予葡萄糖，电解质溶液及维生素。TPN 组（$n=12$），常规肠外营养支持。实验组（$n=12$），常规 TPN 加 HAS。

3. TPN 方法 葡萄糖、脂肪、氨基酸、电解质、水溶性维生素、脂溶性维生素及微量元素，按全营养混合液形式配制，术后 1－8 天中心静脉持续输注法输入。非蛋白质热能为 20－30kcal/kg/d，氮量 0.16－0.25g/kg/d，热氮化 100:1，糖脂比 6:4。

4. HAS 应用方法 HAS 两支计 1000 单位，肌注，每日一次。

5. 监测项目及方法 除一般项目外，监测体重，24 小时尿尿素氮，氮平衡、血浆蛋白，免疫球蛋白，补体，T 细胞亚群及自然杀伤细胞。术前一天，术后 8 天晨测上述指标。

6. 统计分析 数据按均数±标准差形式表示，采用 t 检验分析差异的显著性。

结 果

出现并发症 4 例，均为对照组。切口感染、切口裂开、吻合口瘘、肺部感染各 1 例。

营养及免疫指标：表 1 示对照组体重明显下降。

表 1 体重变化（kg）

组 别	术 前	术 后	差 值
对照组	57.63±4.62	53.30±3.58	4.33±1.10
TPN 组	56.84±4.55	54.69±3.72	2.15±0.98*
实验组	58.24±4.71	56.13±3.76	2.11±1.06*

* $p<0.05$（与对照组比）

表 2 示术后 TPN 组和实验组氮平衡明显改善，与对照组有显著差异。

表 2 氮平衡变化（g/d）

组 别	氮摄入量	氮排出量	氮平衡
对照组		9.71±0.84	－9.71±0.84
TPN 组	11.26±1.12	10.63±1.06	0.63±1.04*
实验组	11.26±1.12	10.57±1.21	0.69±1.25

* $p<0.01$（与对照组比）

表 3 示 TPN 组和实验组与对照组相比，术后血浆蛋白明显上升，差异显著。对照组血浆蛋白进一步下降，有显著差异。

免疫球蛋白及补体 表 4 示 TPN 组术后 IgG、IgM、明显高于对照组，差异显著；而实验组 IgG、IgM、C^3 明显高于 TPN 组，差异显著。

T 细胞亚群及自然杀伤细胞 表 5 示 TPN 组与对照组比，术后 CD^{4+}/CD^{8+}、NKC 相差显著；实验组与对照组各项比均相差显著；实验组与 TPN 组比，术后 CD^{3+}、CD^{4+}、CD^{4+}/CD^{8+}、NKC 差异显著；实验组手术前后相比 CD^{3+}、CD^{4+}、CD^{8+}、CD^{4+}/CD^{8+} 相差显著。

作者单位：（450052）郑州铁路中心医院普外一科（云峰 孔繁华） 解放军第一五三中心医院普外科（王庆康 李永研）

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 3 血浆蛋白变化

组别		白蛋白(g/l)	前白蛋白(mg/l)	转铁蛋白(g/l)	纤维连接蛋白(mg/l)
对照组	术前	34.78±2.21	320.7±31.6	2.30±0.49	133.5±49.6
	术后	30.50±1.96#	225.4±22.7##	1.47±0.40#	94.3±41.2#
TPN 组	术前	34.91±2.34	316.5±35.1	2.21±0.48	138.5±50.3
	术后	34.66±2.49*	309.3±38.9*	2.12±0.41*	189.7±54.0*##
实验组	术前	35.16±2.15	324.0±40.5	2.33±0.51	139.1±62.4
	术后	34.92±2.24*	319.8±42.2**	2.31±0.47*	206.2±58.5*##

#$p<0.05$,##$p<0.01$(与术前比);*$p<0.05$,**$p<0.01$(与对照组比)

表 4 免疫球蛋白及补体水平的变化(mg/l)

组别		IgG	IgM	IgA	C^3	C^4
对照组	术前	13106.7±2552.7	845.5±93.4	1109.2±213.3	1601.5±69.3	1257.1±241.9
	术后	10674.5±1739.5#	849.7±101.2	1220.2±196.6	1431.3±81.0	901.8±211.5
TPN 组	术前	12749.2±1928.3	874.0±90.8	117.4±230.5	1496.0±73.7	1267.2±304.6
	术后	12236.6±1540.3*	1109.7±120.3*	1207.9±208.5	1529.3±90.1	1230.0±251.5
实验组	术前	12886.2±2399.6	899.1±129.7	1096.5±203.0	1506.5±101.0	1288.1±317.2
	术后	15970.3±2016.3△#*	1275.3±133.4△*	1157.0±264.4	1739.2±121.2△*	1256.8±205.0

#$p<0.05$(与术前比);*$p<0.05$(与对照组比);△$p<0.05$(与 TPN 组比)

表 5 T 细胞亚群及 NKC 活性变化

组别		CD^{3+}	CD^{4+}	CD^{8+}	CD^{4+}/CD^{8+}	NKC
对照组	术前	58.61±4.62	32.32±5.11	29.96±5.30	1.08±0.16	22.46±3.90
	术后	56.32±5.02	30.01±4.72	29.84±4.66	1.01±0.19	20.25±2.89
TPN 组	术前	58.75±5.10	31.51±4.29	29.75±4.28	1.06±0.20	21.60±3.81
	术后	60.10±6.46	33.64±6.55	27.86±5.36	1.21±0.18*	24.10±4.79*
实验组	术前	57.90±4.87	31.20±4.58	28.95±3.90	1.08±0.17	22.30±4.26
	术后	65.88±5.21△#*	41.09±5.46△#*	24.39±4.55#*	1.68±0.21△#**	28.65±4.92*△
正常值		65.27±3.40	42.18±3.10	23.72±2.28	1.76±0.20	33.80±3.20

#$p<0.05$(与术前比);*$p<0.05$、**$p<0.01$(与对照组比);△$p<0.05$(与 TPN 组比)

讨 论

手术切除是恶性肿瘤治疗的最佳手段。仅手术切除,不符合肿瘤综合治疗的原则。由于肿瘤负荷,导致病人摄入减少,营养物质消化吸收下降,葡萄糖、脂肪、蛋白质消耗明显增加,蛋白质代射紊乱,出现负氮平衡,消瘦及营养不良,营养不良使机体必需氨基酸、脂肪酸、微量元素等缺乏,造成某些免疫活性细胞和免疫参与细胞活性降低,宿主免疫功能下降。肿瘤性免疫抑制因素是肿瘤病人免疫低下又一原因。根治性手术去除了肿瘤负荷及肿瘤源性免疫抑制因素,但手术创伤短期内会进一步加重营养不良和免疫功能低下,手术风险亦加大。怎样使消化道肿瘤术后病人的体质尽快适应化疗、放疗等后续治疗手段,是一大临床课题,亦是本研究的目的所在。

有资料报道,术后 TPN 支持较单纯术后常规治疗有利于蛋白合成,改善病人的营养状况,提高机体免疫力[6]。本研究支持上述观点。术后对照组血浆蛋白进一步下降,负氮平衡明显;由于肿瘤负荷及肿瘤源性免疫抑制因素消除,免疫指标有所恢复;但营养不良所引起免疫低下因素没有消除,因而恢复最慢。TPN 组术后蛋白质增加,负氮平衡改善,免疫指标升高;但 TPN 促免疫功能的恢复状况比照正常值仍有相当差距。

有人体及动物实验证明,机体接受 TPN 后,肿瘤的生长会为之活跃,肿瘤细胞由静止期进入生长活跃期[7,8]。HAS 能显著提高机体免疫力,抑制肿瘤细胞,修复损伤组织和细胞,因而应用于肿瘤术后是较好地选择。本研究实验组结果提示,TPN 加 HAS 后,氮平衡恢复明显,免疫指标 IgG、IgM、C^3、CD^{3+}、CD^{4+}、CD^{4+}/CD^{8+}和 NKC 与 TPN 组比相差显著,且接近恢复至正常水平,说明是 TPN 和 HAS 双重作用的结果。

术后出现 4 例并发症,均为对照组,这与营养和免疫功能低下有关系。因此我们认为 TPN 和 HAS,有利于消化道肿瘤病人营养不良和免疫功能低下的恢复,减少术后并发症,减轻单用 TPN 对肿瘤细胞的刺激作用,为进一步抗肿瘤治疗打下良好基础,是解决消化道恶性肿瘤病人营养不良、免疫功能低下的较好手段。

(下转第 59 页)

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

讨　论

据 Cohon 等报道，对于不能用手术切除的转移性肝癌患者，全身化疗其近期疗效只有 10%～20%，中位生存期为 10～16.7 月[3]。因肝转移灶的血供主要来自肝动脉，所以本文采用的肝动脉栓塞化疗，是通过阻断了转移灶90%以上的血供，而造成其缺血、缺氧坏死，加之碘化油不但是良好的栓塞剂，而且是良好的载体，可将化疗药物选择性载入瘤区，高浓度化疗药物持久地作用于瘤细胞而达到治疗目的[4]。本文 A 组疗效达到了52.63%，较全身化疗疗效得到明显提高。而 C 组免疫治疗，有效率35.29%，与 A 组比较 $P>0.05$，无显著差异。但 B 组(免疫治疗加栓塞化疗)，有效率达83.33%，分别与 A、C 比较，$P<0.05$，有显著差异，且有 2 例取得了Ⅱ期手术机会。这证实免疫治疗是目前治疗肿瘤新的发展方向。

干扰素抗肿瘤作用是多方面的，可通过影响基因的表达及细胞的分化抑制肿瘤细胞的分裂和增殖，而发挥直接抗肿瘤作用；也可通过调节特异性免疫或非特异性免疫的功能，影响肿瘤的血液供应，而发挥间接的抗肿瘤作用。此外，还有抗肿瘤转移作用及提高放射线化疗药物的抗肿瘤作用[5]。经药代动力学测定 rIFNa－2b 可影响 5－Fu 的代谢，从而增加其细胞毒性[3]。

白介素－2 也具有广泛的生物学活性。能刺激自然杀伤(NK)细胞的增殖和活化，并增加其活性。诱导产生淋巴因子活化细胞(LAK)，LAK 细胞可溶解多种肿瘤细胞。刺激肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的增生并增强其活性[5]。IFN 和 IL－2 联合可促进抗肿瘤效应，通过刺激非特异性免疫细胞(NK 细胞、LAK 细胞)或特异性免疫 T 细胞、或增加 MHC 分子或肿瘤抗原在肿瘤靶细胞上表达，有利于识别和杀伤肿瘤细胞[1]。

常规剂量的化疗药物不会抑制 IL－2 的活性及 IL－2 诱导的 LAK 细胞的活性及增殖功能，5－FU、CBDCA 等与 IL－2 结合抗癌，可望产生协同作用[6]。这在本文 B 组结果中也得到了证实。

免疫制剂全身给药，虽然存在着局部浓度低、副作用大等缺点，但是我们全身给药时间疗程达 2 个月，从而可弥补其作用时间短，消除快等缺陷。值得提出的是免疫制剂主要是畏寒、发热等流感样症状，我们在开始进行肌注 rIFNa－2b 前 2 小时左右给予激素、解热镇痛药，能有效地控制其引起的发热反应，一般连续 3～5 次即可。而 IL－2 因副作用轻微事先不必作任何处理。另外，本文 A、B 两组中共有 14 例以上腹部痛为主的消化道反应和肝功能异常，主要原因可能是肝动脉栓栓塞化疗后，化疗药物不仅杀灭癌细胞，同时也大面积损害正常肝组织，且栓塞血管后，也引起肝组织的梗死。但持续时间一般不超过 1 周，经处理后消失或正常。所以，肝转移癌动脉栓塞化疗后交替使用 rIFNa－2b 和 IL－2，可达抑制肿瘤生长，延长生存期的作用，且使用方便，疗效可靠。

参考文献

1　汤钊猷主编.现代肿瘤学.第 1 版，上海：上海医科大学出版社，1993；513，547，382.

2　Asbun Hj. Hughes ks. Management of recurrent and metastatic colorectal carcinoma. srug clin North Am，1993；73(1)：145.

3　孙燕，周际昌主编.临床肿瘤内科治疗手册，第 3 版.北京：人民卫生出版社出版，1996；217.442.

4　韩有志.术中导向化疗与栓塞治疗不能切除的肝癌 40 例报告.实用外科杂志，1991；11(5)；251.

5　刘振华主编.肿瘤预后学，第 1 版，北京：科学技术文献出版社，1995；79.89.

6　康世均.肺癌常用化疗药物对 IL－2 诱导 LAK 细胞活性的影响.第一军医大学学报，1994；1：37.

收稿 1998 年 6 月 13 日　修回 1999 年 2 月 1 日

(上接第 57 页)

参考文献

1　Cerra FB. Hypermetabolism organ failure and metabolic support. Surgery，1987；101：1.

2　燕敏，林言箴，尹浩然等.围手术期静脉营养对胃癌患者免疫功能的影响.中华外科杂志，1990；28(12)：739.

3　张金兰，孙素华，陈俊荣.高聚金葡素并用化疗治疗中晚期恶性肿瘤的临床效果.肿瘤防治研究，1996；23(2)：118.

4　朱正中.高聚金葡素在肿瘤综合治疗中的作用.肿瘤防治研究，1995；22(6)：335.

5　余德彰，高中度.肺动脉持续滴注高聚金葡素治疗中晚期肺癌的疗效观察.肿瘤防治研究，1996；23(3)：194.

6　陆巧，王吉甫.进展期胃癌根治术后 TPN 支持对机体细胞免疫功能的影响.临床外科杂志，1995；3(5)：251.

7　曹伟新，燕敏，林吉箴等.静脉营养对机体免疫功能及胃癌细胞动力学的作用.中国临床营养杂志，1993；1：114.

8　黎介寿.临床肠外及肠内营养支持.北京：人民军医出版社，1993；258.

收稿 1998 年 6 月 15 日　修回 1999 年 2 月 2 日

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net