

• 临床研究与应用 •

胃肠道恶性肿瘤化疗患者早期肠内营养干预的临床研究

姚望^① 张鑫杰^① 姚庆华^②

摘要 目的:评价肠内营养对胃肠道恶性肿瘤化疗患者不良反应、营养状况、免疫功能、肠道屏障功能和肠道菌群的影响。方法:选取2018年3月至2018年11月浙江省肿瘤医院46例接受含5-氟尿嘧啶化疗的胃肠道恶性肿瘤患者随机分为对照组和试验组,每组各23例,对照组行单纯化疗治疗,试验组在其基础上辅以肠内营养支持治疗。观察两组患者随化疗疗程的增加其不良反应、营养状况、免疫功能、肠道屏障功能以及肠道菌群的动态变化。结果:1)不良反应:与对照组相比,试验组的恶心、呕吐及总的不良反应例数较少($P<0.05$);2)营养状况:随化疗次数增加,试验组中前清蛋白(prealbumin, PA)和转铁蛋白(transferrin, TF)呈上升趋势,对照组则呈下降趋势($P<0.05$);3)T细胞亚群:随化疗次数增加,试验组中CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺呈上升趋势,与对照组相比增加明显($P<0.05$);4)免疫球蛋白:试验组中IgG、IgA、C4较对照组增加明显($P<0.05$);5)肠道屏障功能:在第4~6个疗程中,对照组D-乳酸和二胺氧化酶的指标较试验组相比明显增高($P<0.05$);6)肠道菌群:随化疗疗程增加,对照组中乳酸杆菌和双歧杆菌数量较试验组相比明显减少($P<0.05$),肠杆菌和肠球菌与试验组相比明显增多($P<0.05$)。结论:肠内营养可降低患者化疗不良反应、改善营养状况及机体的免疫功能,减轻肠道屏障功能损伤和改善肠道菌群失调。

关键词 肠内营养 化疗 5-氟尿嘧啶 胃肠道恶性肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.15.514

Clinical study of the effect of early enteral nutrition intervention in patients with gastrointestinal malignant tumors undergoing chemotherapy

Wang Yao¹ Xinjie Zhang¹ Qinghua Yao²

Correspondence to: Qinghua; E-mail: 305469493@qq.com

¹Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; ²Integrated Chinese and Western Medicine Department of Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Integrative Medicine, Hangzhou 310022, China

Abstract Objective: To evaluate the effects of enteral nutrition on adverse reactions, nutritional status, immune function, intestinal barrier function, and intestinal flora in patients with gastrointestinal malignant tumors. **Methods:** From March 2018 to November 2018, forty-six patients with gastrointestinal malignancies receiving 5-fluorouracil chemotherapy were randomly assigned into the control group and experimental group in Zhejiang Cancer Hospital. Each group had 23 cases. The control group received only chemotherapy, and the experimental group additionally received enteral nutrition support. The adverse reactions, nutritional status, immune function, intestinal barrier function, and dynamic changes in intestinal flora with successive chemotherapy courses were observed in the two groups. **Results:** 1) Adverse reactions: the number of total adverse reactions such as nausea and vomiting was smaller in the experimental group than in the control group ($P<0.05$). 2) Nutritional status: with successive chemotherapy courses, the prealbumin (PA) and transferrin (TF) showed an upward trend in the experimental group but a downward trend in the control group ($P<0.05$). 3) T cell subsets: CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ showed an upward trend with successive chemotherapy courses, and it was significantly higher in the experimental group than in the control group ($P<0.05$). 4) Immunoglobulin: IgG, IgA, and C4 were significantly higher in the experimental group than in the control group ($P<0.05$). 5) Intestinal barrier function: from the fourth to sixth courses, the levels of D-lactic acid and diamine oxidase were significantly higher in the control group than in the experimental group ($P<0.05$). 6) Intestinal flora: with successive chemotherapy courses, the *Lactobacillus* and *Bifidobacteria* were significantly lower ($P<0.05$) and the *Enterobacter* and *Enterococcus* were significantly higher in the control group than in the experimental group ($P<0.05$). **Conclusions:** Enteral nutrition can reduce the adverse reactions of chemotherapy, improve nutritional status and immune function of the body, reduce intestinal barrier function damage, and improve intestinal flora imbalance.

Keywords: enteral nutrition, chemotherapy, 5-fluorouracil (5-Fu), gastrointestinal malignant tumor

胃肠道恶性肿瘤较为常见,在中国其发病率和死亡率均呈上升趋势。目前,肿瘤的治疗方法主要

为手术、放化疗、靶向治疗等。在治疗的同时,会产生相应的不良反应,甚至导致抗肿瘤治疗的终止。

作者单位:①浙江中医药大学第二临床医学院(杭州市310053);②浙江省肿瘤医院中西医结合科,浙江省中西医结合肿瘤重点实验室

通信作者:姚庆华 305469493@qq.com

肠道黏膜屏障具有吸收营养物质和调节免疫的作用,同时能够限制潜在的有害抗原和微生物的入侵^[1]。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)可通过抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶而达到抑制DNA的合成作用,通过阻止尿嘧啶和乳清酸深入RNA,从而抑制RNA合成,导致胃肠道上皮细胞代谢障碍及肠黏膜损伤^[2]。在临床上,肠道黏膜屏障功能受损的患者主要表现为消化道不良反应,如腹泻、腹痛、恶心呕吐和黏液脓血便等。肠道菌群在参与营养物质的消化吸收、促进胃肠道的发育和成熟方面具有重要作用^[3],肠道受到化疗的不良影响后,容易产生肠道微生态失衡及菌群紊乱,进而诱发临床不良反应。相关研究证实营养支持治疗能够维护肠道黏膜功能,尤其是肠内营养具有改善机体组织器官、细胞功能及代谢,并且改善肠道免疫的功能^[4]。由于营养状况不良及免疫功能低下,肿瘤患者发生感染的风险增加,肿瘤复发转移的风险增大。有研究发现,肠内营养能够改善患者术后免疫功能,并可调节炎症反应,减少胃肠道恶性肿瘤患者术后并发症^[5]。机体的营养状况、免疫功能、肠道屏障功能及肠道菌群之间具有紧密的联系,相互影响并相互作用。为此,本研究通过观察术后辅助化疗的胃肠道恶性肿瘤患者,探讨肠内营养对患者不良反应、营养状况、免疫功能、肠道屏障功能和肠道菌群的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料

选取2018年3月至2018年11月在浙江省肿瘤医院行化疗的46例胃肠道恶性肿瘤患者,其中男性25例,女性21例;年龄47~65岁,平均年龄(53.7~7.9)岁;体质指数20.0~23.9 kg/m²,平均体质指数(21.8~1.6) kg/m²;Ⅱ期19例(ⅡB 9例和ⅡC 10例),Ⅲ期27例(ⅢA 3例、ⅢB 12例和ⅢC 12例)。按照所有患者入院时就诊号码尾号的奇偶数随机分为对照组及试验组,每组患者23例,对照组中胃恶性肿瘤患者12例,大肠恶性肿瘤患者11例,试验组中分别为10例和13例。所有患者均签署知情同意书,本研究经浙江省肿瘤医院伦理委员会审批同意。

1.2 方法

1.2.1 筛选标准 纳入标准:1)经细胞学或病理学及影像学诊断确诊的Ⅱ~Ⅲ期经手术治疗的胃肠道恶性肿瘤患者;2)既往未行化疗,需应用含5-FU类(口服)辅助化疗,能顺利完成辅助化疗方案疗程的Ⅱ、Ⅲ期胃肠道恶性肿瘤患者;3)年龄18~70岁,世界卫生组织(WHO)功能状态评分(performance status, PS) 0~1分;4)经住院患者营养风险筛查评估表

(nutrition risk screening, NRS2002)筛查存在营养风险的患者,且主观整体营养状况评量表(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)≤8分;5)神志清楚,能够进行语言交流的患者;6)符合肠内营养的适应证;7)化疗前1周末使用肠内营养增强剂者;8)肝肾功能无明显异常。排除标准:1)精神疾病、神志不清或无法语言交流的患者;2)有严重的肝、肾、心脑等脏器器质性或功能性病变;3)妊娠及哺乳期妇女;4)近3个月有明确其他肠道疾病患者;5)对试验方案明显地不依从。脱落标准:1)患者辅助化疗疗程未结束而转院治疗或死亡;2)患者因严重的骨髓抑制、肠梗阻等原因而终止化疗。

1.2.2 治疗方法 两组患者均采用含5-FU的方案化疗:结直肠癌患者予以XELOX方案(d1:奥沙利铂130 mg/m²,静脉点滴;d1~14:卡培他滨850~1000 mg/m²,口服,2次/d,每3周重复1次),胃癌患者予以SOX方案(d1:奥沙利铂130 mg/m²,静脉点滴;d1~14:替吉奥胶囊60 mg/m²,口服,2次/d,每3周重复1次),所有患者化疗周期均为21 d。试验组患者在化疗第1个周期开始时予以营养支持治疗。给予肠内营养制剂200 mL/次,2次/d,行口服营养补充,保证化疗疗程结束前肠内营养服用时间不少于3个月。对照组患者予以模拟肠内营养制剂为安慰剂,由淀粉、羧甲基纤维素钠和香精等组成,其外形、口味、质地、包装均与瑞能乳液相似。给药剂量和方式与试验组一致,但无药理作用,由浙江省肿瘤医院药剂科制备并提供。此外,两组患者均予以常规预防性止呕止吐治疗,并给予充分的饮食指导。

1.2.3 观察指标 1)临床不良反应:化疗期间,每日观察并记录所有患者出现的腹泻、恶心呕吐、便秘、食欲不振、腹胀和腹痛等临床不良反应;2)营养状况评价:每个周期化疗当天检测两组患者外周血的白蛋白(albumin, ALB)、前清蛋白(prealbumin, PA)和转铁蛋白(transferrin, TF);3)免疫状态:每个周期化疗当天检测两组患者外周血的CD3⁺细胞、CD4⁺细胞及CD4⁺/CD8⁺比值;4)肠道屏障功能:每个周期化疗当日检测两组患者D-乳酸、二胺氧化酶和内毒素指标;5)肠道菌群:每个周期化疗当日收集所有患者的新鲜大便1.0 g,稀释后接种于乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌和肠球菌的选择性培养基平板上进行细菌培养,分析肠道各菌群数量。

1.2.4 随访 所有患者观察与随访时间为首次化疗实施开始至6个化疗疗程结束,随访期间无脱落病例。在住院期间对患者病例资料进行动态观察;每次化疗结束出院后进行电话随访,获取患者营养液使用情况、症状变化等信息。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料,如营养状况和免疫状态等数据采用单因素方差分析检验。计数资料,如性别比和临床症状等数据,采用 χ^2 检验;组间两两比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

两组患者性别、年龄、体重指数、肿瘤种类、分期和手术类型等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 两组患者化疗期间的临床不良反应

46例患者进行的6次化疗疗程中,两组均发生不同程度的腹泻、恶心呕吐、便秘、食欲不振、腹胀和腹痛。全部化疗疗程结束后,与对照组相比,试验组的恶心呕吐及总的不良反应例数较少,差异具有统计学意义($P<0.05$,表2)。

表1 46例胃肠道恶性肿瘤患者一般资料比较 例

项目	对照组	实验组	χ^2/t	P
例数	23	23	<0.001	—
性别(男/女)	13/10	12/11	0.088	0.767
肿瘤类型			0.349	0.555
胃恶性肿瘤	12	10		
大肠恶性肿瘤	11	13		
分期				
Ⅱ期	7	12	2.242	0.134
ⅡB	4	5	0.425	0.515
ⅡC	3	7		
Ⅲ期	16	11	2.242	0.134
ⅢA	1	2	2.493	0.288
ⅢB	6	6		
ⅢC	9	3		
手术类型			0.349	0.555
胃癌根治术	12	10		
结直肠癌根治术	11	13		

2.3 两组患者化疗期间营养状态指标变化

两组患者第1次化疗前营养指标差异无统计学意义($P>0.05$)。随化疗次数增加,试验组中PA和TF呈上升趋势,对照组呈下降趋势。在第5、6次化疗时,试验组中PA和TF较对照组明显增加($P<0.05$),且试验组中PA和TF与第1次化疗相比明显增加,试验组整体情况优于对照组($P<0.05$,表3)。

2.4 两组患者化疗期间的T细胞变化

两组患者第1个疗程CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者在第2~6个疗程中CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺与第1个疗程相比

差异均无统计学意义($P>0.05$),随化疗次数增加,上述3项指标呈下降趋势。试验组患者在第5、6个疗程中,CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺与第1个疗程相比增加明显($P<0.05$)。随化疗次数增加,试验组中3项指标呈上升趋势,与对照组相比,试验组第5、6个疗程的CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺增加明显,试验组整体情况优于对照组($P<0.05$,表4)。

表2 两组患者化疗期间的临床不良反应 例(%)

临床不良反应	对照组	实验组	χ^2	P
腹泻	14(30.4)	9(19.6)	1.449	0.229
恶心呕吐	11(23.9)	4(8.7)	3.903	0.048
便秘	4(8.7)	5(10.9)	0.123	0.726
食欲不振	7(15.2)	6(13.0)	0.090	0.765
腹胀	5(10.9)	4(8.7)	0.123	0.726
腹痛	3(6.5)	3(6.5)	<0.001	0.999
合计	44(95.7)	31(67.4)	12.195	<0.001

表3 两组患者化疗期间的营养状态指标 (g/L)

分组	疗程	ALB	PA	TF
试验组	T1	42.97±5.02	258.87±52.48	2.80±0.69
	T2	47.08±4.67 [#]	270.58±41.62	3.12±0.53 [#]
	T3	47.27±5.14 [#]	270.58±41.62	3.39±0.68 [#]
	T4	46.00±7.26 [#]	279.58±43.07 [*]	3.43±0.72 [#]
	T5	45.95±8.21	285.70±62.94 ^{**}	3.35±0.74 ^{**#}
	T6	45.60±5.45 [#]	292.00±56.17 ^{**}	3.44±0.62 ^{**#}
对照组	T1	44.97±4.73	238.30±64.24	2.76±0.66
	T2	47.32±5.21	266.00±52.47 [#]	3.13±0.53 [#]
	T3	45.80±5.05	254.00±51.90	3.21±0.59 [#]
	T4	47.61±5.43	248.74±53.62	3.27±0.60 [#]
	T5	46.77±4.66	243.35±53.77	2.75±0.76
	T6	46.85±6.09	243.17±43.05	2.79±0.47

T1~T6:第1~6个疗程,组间两两比较采用 t 检验,与对照组同时时间点相比,^{*} $P<0.05$,与T1相比,[#] $P<0.05$

2.5 两组患者化疗期间的免疫球蛋白变化

两组患者第1个疗程IgG、IgA和C4比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者第2~6个疗程中IgG和IgA与第1疗程相比差异均无统计学意义($P>0.05$)。试验组中IgG在第6个疗程中较对照组增加明显($P<0.05$),试验组中IgA和C4在第5、6个疗程中较对照组增加明显,试验组整体情况优于对照组($P<0.05$,表5)。

2.6 两组患者化疗期间的肠道屏障功能变化

随化疗疗程增加,试验组和对照组中D-乳酸和二胺氧化酶与第1个疗程相比均呈上升趋势。在第4~6个疗程中,对照组的D-乳酸和二胺氧化酶的指标较试验组相比明显增高,试验组整体情况优于对照组($P<0.05$,表6)。

2.7 两组患者化疗期间的肠道菌群变化

随化疗疗程增加,对照组的乳酸杆菌和双歧杆菌与第1个疗程相比均呈下降趋势,大肠杆菌和肠球菌与第1个疗程相比均呈上升趋势。试验组的乳酸杆菌和双歧杆菌与第1个疗程相比均呈上升趋势,大肠杆菌和肠球菌与第1个疗程相比均呈下降趋势。在第3~6个疗程中,对照组的乳酸杆菌和双歧杆菌较试验组相比明显减少($P<0.05$),肠杆菌和肠球菌较试验组相比明显增多,试验组整体情况优于对照组($P<0.05$,表7)。

表4 两组患者化疗期间的T细胞变化 (%)

分组	疗程	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
试验组	T1	71.14±8.75	42.39±9.92	2.12±0.91
	T2	72.75±5.98	43.09±11.72	2.23±1.23
	T3	73.41±7.71	45.48±11.07 [#]	2.19±1.09
	T4	73.82±7.60	46.14±11.69 [#]	2.95±0.63 ^{*#}
	T5	74.87±8.85 [*]	48.08±11.43 ^{*#}	2.87±1.08 ^{*#}
	T6	75.56±9.74 [*]	50.49±7.53 ^{*#}	3.06±0.74 ^{*#}
对照组	T1	67.68±12.66	44.65±11.88	2.33±1.09
	T2	70.48±8.85	43.91±8.72	2.29±0.98
	T3	69.23±16.41	43.64±12.43	2.29±1.20
	T4	69.40±14.23	45.73±12.40	2.17±0.83
	T5	68.71±10.36	41.29±9.83	2.07±0.64
	T6	68.29±8.96	40.00±7.26	2.16±0.69

T1~T6:第1~6个疗程,组间两两比较采用*t*检验;与对照组同时时间点相比,* $P<0.05$,与T1相比,[#] $P<0.05$

表5 两组患者化疗期间的免疫球蛋白变化 (g/L)

分组	疗程	IgG	IgA	C4
试验组	T1	14.46±3.20	3.05±1.25	0.26±0.09
	T2	14.64±2.55	3.09±1.20	0.22±0.06 [#]
	T3	14.52±1.77	2.98±1.18	0.21±0.07 [#]
	T4	15.13±2.81	3.00±1.23	0.21±0.06 [#]
	T5	14.67±3.21	3.53±0.69 [*]	0.24±0.05 [*]
	T6	15.97±1.43 [*]	3.67±0.60 [*]	0.23±0.05 [*]
对照组	T1	13.86±2.84	2.68±0.75	0.23±0.10
	T2	13.63±2.87	2.70±0.79	0.25±0.16
	T3	13.06±3.38	2.63±0.85	0.21±0.07
	T4	13.91±2.86	2.79±1.12	0.20±0.08
	T5	13.37±4.07	3.07±0.44	0.18±0.05 [#]
	T6	12.66±2.67	3.09±0.61	0.17±0.05 [#]

T1~T6:第1~6个疗程,组间两两比较采用*t*检验;与对照组同时时间点相比,* $P<0.05$;与T1相比,[#] $P<0.05$

表6 两组患者化疗期间的肠道屏障变化

分组	疗程	D-乳酸(mg/L)	二胺氧化酶(U/L)	内毒素(U/L)
试验组	T1	17.45±8.07	6.83±4.23	7.82±5.10
	T2	20.18±4.32 ^{*#}	8.49±4.68	8.93±3.99
	T3	21.60±5.36 [*]	9.30±6.12	9.46±5.79
	T4	21.69±5.92 ^{*#}	10.16±6.60 [#]	10.98±6.79
	T5	22.63±4.37 ^{*#}	10.16±8.32	10.57±5.78
	T6	23.51±4.74 ^{*#}	10.34±4.59 [#]	13.34±8.94 [#]
对照组	T1	21.27±8.81	7.46±3.35	6.12±4.21
	T2	25.99±5.71 [#]	8.83±3.63 [#]	7.36±5.49
	T3	26.44±6.00 [#]	11.03±3.46 [#]	8.99±5.30
	T4	27.93±5.41 [#]	12.50±2.94 [#]	9.43±7.44
	T5	28.87±8.56	13.65±3.38 [#]	10.60±7.60 [#]
	T6	29.91±7.40	15.70±5.01 [#]	10.25±7.56 [#]

T1~T6:第1~6个疗程,组间两两比较采用*t*检验;与对照组同时时间点相比,* $P<0.05$;与T1相比,[#] $P<0.05$

表7 两组患者化疗期间的肠道菌群变化 (log 10⁶/g)

分组	疗程	乳酸杆菌	双歧杆菌	大肠杆菌	肠球菌
试验组	T1	8.48±1.31	7.58±1.52	6.46±1.01	6.26±1.31
	T2	8.99±1.52 [*]	7.68±1.72	6.26±1.11 [*]	6.06±1.31 [*]
	T3	9.29±1.92 [*]	7.98±1.72 [*]	6.46±1.11 [*]	5.76±1.52 [*]
	T4	9.39±2.12 [*]	8.18±1.62 [*]	6.06±1.21 [*]	5.45±1.21 ^{*#}
	T5	9.60±2.02 [*]	8.38±1.92 [*]	5.76±1.01 ^{*#}	5.05±1.01 ^{*#}
	T6	9.49±2.42 [*]	8.99±2.12 [*]	5.05±0.91 ^{*#}	4.85±0.91 ^{*#}
对照组	T1	8.38±1.41	7.47±1.41	6.77±1.11	6.06±1.21
	T2	7.37±1.31 [#]	6.87±1.31 [#]	7.27±1.31	6.87±1.31
	T3	6.46±1.41 [#]	6.16±1.31 [#]	8.38±1.31 [#]	7.37±1.52 [#]
	T4	5.15±1.52 [#]	5.25±1.41 [#]	8.99±1.52 [#]	8.18±1.62 [#]
	T5	4.34±1.11 [#]	4.85±1.21 [#]	9.29±1.31 [#]	8.99±1.82 [#]
	T6	3.13±0.91 [#]	4.04±1.01 [#]	10.00±1.52 [#]	9.29±1.92 [#]

T1~T6:第1~6个疗程,组间两两比较采用*t*检验;与对照组同时时间点相比,* $P<0.05$;与T1相比,[#] $P<0.05$

3 讨论

5-FU 化疗方案可对机体造成不同程度的损害,主要表现为骨髓抑制、消化道反应及心脏毒性等^[6-8]。5-FU对于患者肠道屏障功能的损伤需关注,在相关研究中发现,5-FU可导致大鼠体重明显下降,使大鼠体内内毒素、血浆D-乳酸及二胺氧化酶水平显著升高,导致肠黏膜明显萎缩,绒毛排列混乱,部分绒毛断裂甚至脱落^[2]。化疗可导致肠道免疫功能低下,营养物质吸收不足,肠内菌群紊乱,当损伤达到一定程度时,肠道内毒素、细菌即可穿越肠黏膜进入体循环及远隔器官,引发肠源性感染^[9-10]。中国肿瘤患者营

养风险和营养不良的发生率较高,患病率高达40%~80%,尤其是胃肠道恶性肿瘤^[11]。本研究主要观察了接受含5-FU类术后辅助化疗方案患者的不良反应、营养状况、免疫功能、肠道屏障功能和肠道菌群的变化,并探索肠内营养制剂早期干预对于机体的作用。

患者的肿瘤营养全程管理至关重要,合理的营养支持治疗可有效纠正患者营养不良的状态,预防相关并发症,提高抗肿瘤治疗的疗效,改善患者预后。NRS2002及PG-SGA是营养风险筛查及营养不良评估的重要工具^[12]。本研究选取的46例患者均需行营养支持治疗,经过营养干预的患者整体上其不良反应、营养状况、免疫功能、肠道屏障功能和肠道菌群均优于未进行营养干预的患者。

从临床不良反应方面分析,未使用肠内营养制剂的对照组发生恶心呕吐及总的不良反应例数较使用肠内营养制剂的试验组更多。从结果来看,试验组的PA和TF指标随化疗疗程增加均呈上升趋势,表明肠内营养对内脏合成蛋白具有重要作用,相关的研究证实营养制剂中 ω 3、精氨酸和谷氨酰胺等此类特殊的营养素可以起到抑制机体炎症反应,有提高自身免疫力的作用^[13-14]。化疗后患者常处于应激状态,肠道免疫力低下,功能紊乱,细菌产物如内毒素、鞭毛蛋白和细菌DNA能够进一步激活固有免疫系统,加强促炎蛋白的表达,从而导致合成免疫球蛋白和T细胞的能量物质不足^[15]。本研究结果表明,随着化疗次数增加,对照组CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺以及IgA呈下降趋势,而试验组中呈上升趋势,表明肠内营养在改善化疗患者免疫功能中发挥重要作用。二胺氧化酶及D-乳酸分别是反映肠黏膜损伤程度及肠壁通透性指标,当肠道黏膜损伤及通透性增高时,二胺氧化酶及D-乳酸发生异常。所有患者随化疗次数增加,二胺氧化酶和D-乳酸均呈上升趋势,但对照组中二胺氧化酶和D-乳酸上升更为明显,提示对照组患者的损伤程度更为严重。肠道菌群的失衡也进一步佐证了这一观点,在对照组中,随着化疗疗程的增加,以乳酸杆菌和双歧杆菌为代表的肠道有益菌群显著减少,以大肠杆菌和肠球菌为代表的有害菌显著增加,与对照组不同,试验组的乳酸杆菌和双歧杆菌明显增多,肠杆菌和肠球菌明显减少,从而可以看出肠内营养制剂对减轻肠道炎症反应,修护肠道黏膜屏障,改善菌群失调均具有重要的作用。

综上所述,对胃肠道恶性肿瘤患者进行早期肠内营养制剂干预有助于减轻化疗期间的不良反应,改善营养状况和肠屏障功能,调节菌群紊乱以及提高整体免疫功能。但本研究样本量较小且对于患者

长期的生存质量及预后评估不足,有待进一步扩大样本量进行更为深入的研究。

参考文献

- [1] Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(9):821-834.
- [2] 汪璐,傅婷,来岳标,等.姜黄素对5-FU化疗大鼠肠黏膜屏障保护作用的试验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(10):2478-2480.
- [3] 陈晓慧,鱼芳,陈志盛,等.化疗引起的消化道黏膜炎与肠道菌群相关性的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(8):991-993.
- [4] Jones NE, Heyland DK. Pharnaconutrition: a new emerging paradigm [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(2):215-222.
- [5] Cheng Y, Zhang J, Zhang L, et al. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1):11.
- [6] Ogawa K, Omatsu T, Matsumoto C, et al. Protective effect of the Japanese traditional medicine jumentaihoto on myelosuppression induced by the anticancer drug TS-1 and identification of a potential biomarker of this effect[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 118.
- [7] Xiao J, Lu Z, Sheng J, et al. 5-fluorouracil attenuates dextran sodium sulfate-induced acute colitis in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2821-2828.
- [8] Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, et al. A systematic review of the pathophysiology of 5- fluorouracil- induced cardiotoxicity[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014, 15:47.
- [9] 陈婷,唐旭东,王凤云,等.中医药调控肠黏膜屏障损伤研究概述[J]. *环球中医药*, 2018, 11(8):1321-1324.
- [10] Perez- Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, et al. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(3):135-148.
- [11] 应丽美,陈芳芳,陈艺丹,等.国内肿瘤患者的营养风险及营养不良研究现状分析[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2017, 4(2):226-231.
- [12] 化疗患者营养治疗指南[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2016, 3(3):158-162.
- [13] Jho DH, Cole SM, Lee EM, et al. Role of omega-3 fatty acid supplementation in inflammation and malignancy[J]. *Integr Cancer Ther*, 2004, 3(2):98-111.
- [14] Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, et al. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence[J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 212(3):385-399.
- [15] Lian Q, Xu J, Yan S, et al. Chemotherapy- induced intestinal inflammatory responses are mediated by exosome secretion of double-strand DNA via AIM2 inflammasome activation[J]. *Cell Res*, 2017, 27 (6):784-800.

(2019-05-08收稿)

(编辑:武斌 校对:孙喜佳)

作者简介



姚望 专业方向为消化道肿瘤的临床治疗、肿瘤营养研究。

E-mail: 1491206624@qq.com