

• 临床研究与应用 •

基于倾向性评分匹配法比较食管癌术后早期肠内营养与肠外营养的疗效

张旭刚 李维青 李宝重 乔安邦 李志田 姜福胜

摘要 目的:综合评价并比较食管癌术后早期肠内营养(early enteral nutrition, EEN)和肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)的临床疗效。方法:回顾性分析2011年3月至2019年3月在北京世纪坛医院行食管癌手术的患者237例,依据术后营养方式不同分为EEN组136例和TPN组101例,采用倾向性评分匹配功能进行匹配,比较匹配后两组患者的营养状况、肝功能、胃肠功能恢复情况、术后住院天数及并发症等指标。结果:采用1:1最邻近匹配法,经倾向性评分成功匹配91对患者。EEN组营养指标前白蛋白(prealbumin, PA)在术后7天明显优于TPN组($P<0.05$),而白蛋白(albumin, ALB)在术前、术后3、7天与TPN组比较无明显差异;EEN组的肝功能指标谷草转氨酶(ALT)、谷丙转氨酶(AST)在术后3天及7天显著优于TPN组($P<0.05$);EEN组在放置胃管时间、排便时间、术后经口进食时间及术后住院天数均明显少于TPN组($P<0.05$);EEN组反酸或呕吐、腹泻的发生率高于TPN组,而肺水肿、肺部感染的发生率低于TPN组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:与TPN相比,食管癌术后应用EEN的反酸或呕吐、腹泻发生率较高,但对肝功能影响小,能促进肠道功能恢复,改善患者的营养状况,缩短住院时间。

关键词 食管癌 肠内营养 肠外营养 倾向性评分匹配法

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.16.856

Comparison of efficacy between early enteral nutrition and total parenteral nutrition after esophageal cancer surgery based on propensity score matching

Xugang Zhang, Weiqing Li, Baozhong Li, Anbang Qiao, Zhitian Li, Fusheng Jiang

Correspondence to: Fusheng Jiang; E-mail: xwk2001@126.com

Department of Thoracic Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Abstract **Objective:** To evaluate and compare the clinical value of early enteral nutrition (EEN) and total parenteral nutrition (TPN) after esophageal cancer surgery. **Methods:** We retrospectively analyzed 237 patients who underwent esophageal cancer surgery at Beijing Shijitan Hospital from March 2011 to March 2019. They were assigned into two groups based on the postoperative nutritional support used: EEN (136 cases) and TPN (101 cases). Nutritional status, liver function, recovery of gastrointestinal function, days of hospitalization, and postoperative complications were compared between the two groups after propensity score matching. **Results:** Using 1:1 nearest neighbor matching, we successfully matched 91 pairs of patients. The prealbumin (PA) level was significantly higher in the EEN group than in the TPN group 7 days after surgery ($P<0.05$); however, there was no significant difference in albumin (ALB) level before surgery, 3 or 7 days after surgery. Additionally, the levels of ALT and AST in the EEN group were significantly lower than those in the TPN group 3 and 7 days after surgery ($P<0.05$). The incidence of acid reflux, vomiting, and diarrhea in the EEN group was higher than that in the TPN group, while the incidence of pulmonary edema and pulmonary infection was lower in the EEN group than in the TPN group ($P<0.05$). **Conclusions:** Compared with TPN, EEN is associated with a high incidence of acid reflux, vomiting, and diarrhea after esophageal cancer surgery, but it has a lower impact on liver function. EEN can promote the recovery of intestinal function, improve nutritional indicators, and shorten hospitalization time.

Keywords: esophageal cancer, enteral nutrition, parenteral nutrition, propensity score matching (PSM)

食管癌严重威胁人类健康,2017年陈万青等^[1]报道,中国食管癌新发病例27.7万,死亡人数为20.6万,其发病率及死亡率分别位列全部恶性肿瘤的第六位和第四位。食管癌患者因食欲下降、进食哽咽或吞咽困难、恶性肿瘤消耗、长期慢性出血等原因,就诊时常伴有营养不良及免疫功能低下^[2]。此外,术前机械性肠道准备和

手术创伤导致的术后应激,以及术后禁食,使患者长期处于负氮平衡,导致术后并发症的发生率升高,从而降低了手术的成功率,影响患者的预后^[3]。因此,食管癌术后早期给予合理且有效的营养支持为改善患者预后的关键。术后早期采用何种营养支持方式也越来越成为学者的研究焦点。倾向性评分匹配法(PSM)能有效

提高非随机资料组间变量的均衡性,消除选择偏移,减少偏差和混杂变量的影响,使研究结果接近真实世界,是分析非随机对照数据进行干预效应评估的一类统计学分析方法^[4]。本研究采用回顾性研究和倾向性评分匹配法,对食管癌术后早期肠内营养(early enteral nutrition, EEN)和肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)的临床疗效进行综合评价,以期为临床应用提供证据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择自 2011 年 3 月至 2019 年 3 月在首都医科大学附属北京世纪坛医院行食管癌手术的患者 237 例,根据术后营养方式分为 EEN 组 136 例和 TPN 组 101 例。纳入标准为:术前经胃镜及病理检查确诊为食管癌;无远处转移;顺利实施根治性食管切除及消化道重建手术。排除标准:心、肺等脏器功能严重不全者;有严重精神疾病者;肿瘤广泛转移者;行姑息性食管切除或旁路手术者。

1.2 营养支持方式

EEN 组:采用细针导管空肠造瘘装置,术中距屈氏韧带约 30 cm 处置入空肠营养管,术后第 1 天肠内滴注葡萄糖盐水 500 mL,若无不良反应,术后第 2 天用瑞能 500 mL,恒温匀速泵入,避免低温刺激肠蠕动加快或肠痉挛。随后根据个体耐受情况,总量从 500 mL 逐渐过渡至 1 000 ~ 2 000 mL/d,至进食半流质为止。术后早期热量与液体量不足部分,由静脉输液补充。

TPN 组:患者术后第 1 天开始,按照标准 3 升袋配方经中心静脉输注(总液体入量 50 mL/kg/d,总热量 130 kJ/kg/d,非蛋白热量 110 kJ/kg/d,补氮 0.15 g/kg/d,热氮比为 150:1,糖脂比为 2:1),采用输液泵匀速输入体内,糖尿病患者其胰岛素按 1:4 添加。术后 7 ~ 10 天行食管造影,确认无吻合口漏后逐步停止 TPN,予以流质进食。

1.3 观察指标

观察两组患者术前、术后 3 天及 7 天的 PA、ALB、ALT 和 AST 情况;记录术后排便时间、拔除胃管时间、术后进食时间及住院时间;统计术后并发症情况,包括反酸呕

吐、腹泻、肠梗阻、堵管、肺水肿、肺部感染、局部脓肿、中心静脉感染以及吻合口瘘等并发症发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 及 R 软件分析数据(PS Matching 模块)。应用倾向性评分匹配法对两组患者进行匹配,分组情况为因变量,以性别、年龄、BMI、肿瘤位置、病理分期、术前新辅助治疗、饮酒、糖尿病和高血压为协变量,通过 Logistic 回归计算倾向性评分值,采用 1:1 最邻近匹配法,卡钳值设定为 0.2,保证匹配结果的优良性。对匹配后的样本进行组间协变量均衡性检验。利用匹配后的新样本统计分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料对比

两组共 237 例患者,其中 BMI、糖尿病、高血压、术前新辅助、病理分期和肿瘤部位两组间存在明显差异,不具有可比性。采用 1:1 最近邻近匹配法,以 TPN 组为基准组进行匹配,两组共 91 对患者匹配成功,匹配后两组 PS 分布直方图的图形相近,提示匹配良好(图 1)。匹配后两组间不平衡的协变量均达到平衡,具有可比性(表 1)。

2.2 营养指标及肝功能比较

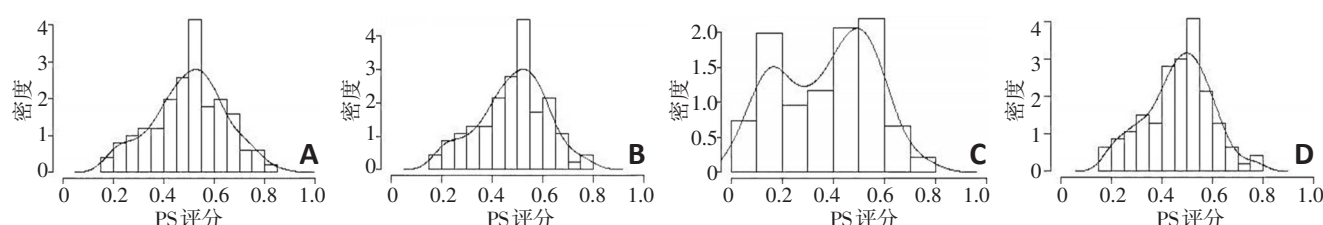
EEN 组营养指标 PA 水平在术后第 7 天明显优于 TPN 组,而 ALB 水平在术前、术后第 3、7 天与 TPN 组比较无明显差异(表 2);EEN 组的肝功能指标 ALT、AST 在术后第 3、7 天显著低于 TPN 组($P < 0.05$,表 3)。

2.3 胃肠功能恢复情况

EEN 组在放置胃管时间、排便时间、术后经口进食时间、术后住院天数上均明显少于 TPN 组($P < 0.05$,表 4)。

2.4 并发症比较

EEN 组反酸或呕吐及腹泻的发生率高于 TPN 组,而肺水肿及肺部感染的并发症的发生率低于 TPN 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。而 EEN 组存在发生机械性肠梗阻、堵管和局部脓肿的风险。TPN 组存在发生中心静脉导管感染的风险(表 5)。



A: TPN 组匹配前; B: TPN 组匹配后; C: EEN 组匹配前; D: EEN 组匹配后
图 1 PS 分布直方图

表1 两组患者匹配前后一般资料对比

项目	匹配前(<i>n</i> =237)		<i>P</i>	匹配后(<i>n</i> =182)		<i>P</i>
	EEN(<i>n</i> =136)	TPN(<i>n</i> =101)		EEN(<i>n</i> =91)	TPN(<i>n</i> =91)	
性别(男/女)	102/34	75/26	0.890	66/25	66/25	1.000
年龄	57.4±10.5	55.0±10.1	0.580	56.3±10.5	55.5±10.2	0.750
BMI	22.1±3.5	21.1±2.8	0.030	21.0±2.7	21.1±2.8	0.890
饮酒	96	62	0.140	60	58	0.770
高血压	30	11	0.030	11	11	1.000
糖尿病	33	14	0.040	14	14	1.000
术前新辅助	25/111	6/95	0.005	7/91	6/91	0.770
病理分期			0.010			0.270
I期	7	9		7	5	
II期	47	52		38	48	
III期	71	32		41	30	
IV期	11	8		5	8	
肿瘤部位			0.031			0.800
颈段	6	10		4	6	
胸上段	26	12		13	11	
胸中段	71	42		43	39	
胸下段	33	37		31	35	

表2 两组患者手术前后PA、ALB变化情况

项目	PA(mg/L)			ALB(g/L)		
	术前	术后第3天	术后第7天	术前	术后第3天	术后第7天
EEN组	201.9±27.1	164.1±19.2	192.9±12.8	37.9±3.8	31.2±3.9	39.5±3.4
TPN组	203.3±23.2	162.8±21.5	184.7±20.0	38.0±3.5	30.8±3.8	37.0±4.3
<i>P</i>	0.25	0.334	0	0.59	0.75	0.25

表3 两组患者手术前后肝功能变化情况

项目	ALT(U/L)			AST(U/L)		
	术前	术后第3天	术后第7天	术前	术后第3天	术后第7天
EEN组	20.5±7.7	28.1±10.6	28.0±7.5	19.5±7.9	33.3±12.9	31.9±6.4
TPN组	19.9±6.5	30.8±20.4	32.4±15.6	20.2±6.5	35.9±21.5	37.3±14.2
<i>P</i>	0.3	0	0	0.19	0	0

表4 两组患者胃肠功能恢复及术后住院天数比较

项目	EEN组	TPN组	<i>P</i>
放置胃管时间	7.8±2.4	8.9±3.2	0.005
排便时间	3.9±1.2	5.2±1.5	0.030
术后开始进食时间	8.1±2.4	10.2±3.1	0.002
术后住院天数	15.8±3.8	17.9±5.8	<0.001

3 讨论

食管癌术后营养支持对于患者术后恢复及预后具有重要意义,目前国内外已有较多对术后早期营养支持方式的对比研究,但结论不尽相同^[5]。肠外营养早在1968年由Dudrick和Wilmore首次提出,通过静脉途径,快速高效输入营养液,满足能量和蛋白质的需求,调整氮平衡状态,可提高危重患者治愈率和消化道手术的成功率^[6]。肠外营养制剂调配方便,可控性好且耐受性

高,但长期应用有较多的并发症,如肠黏膜萎缩、肠道菌群失调、肠道功能异常、电解质紊乱、微量元素的缺乏、糖代谢异常、肝功能损害、胆汁淤积以及深静脉感染等^[7]。

表5 两组患者并发症比较

并发症	EEN组	TPN组	<i>P</i>
反酸或呕吐	21	10	0.030
腹泻	18	5	<0.001
机械性肠梗阻	3	0	—
堵管	5	0	—
肺水肿	4	12	0.040
造瘘管局部脓肿	4	0	—
中心静脉感染	0	7	—
肺部感染	11	24	0.010
吻合口瘘	4	8	0.230

肠内营养因符合生理解剖状态,营养物质刺激消化液分泌,可促进肠功能恢复,改善肠黏膜的屏障功能,预防胆汁淤积,能有效地防止肠黏膜萎缩和肠道菌群易位等优点,且使用方便、安全,较肠外营养使用成本低,已被越来越多地用于临床实践^[8]。消化道术后半小时即可检测到肠道移行性复合运动波的出现,而小肠在 6~12 h 内可恢复消化及吸收功能^[9],为早期开展肠内营养提供了理论基础。多项临床营养支持治疗指南均强调,在血液动力学稳定,无消化道梗阻、出血等禁忌证的前提下,胃肠道功能若能恢复,首选 EEN 支持^[10]。

首都医科大学附属北京世纪坛医院在 2013 年前,食管癌术后较多采用肠外营养治疗,2013 年之后较多采用肠内营养治疗。本研究数据证明,EEN 组在放置胃管时间、排便时间、术后经口进食时间和术后住院天数方面均明显少于 TPN 组,说明 EEN 加快恢复患者胃肠道功能,促进肛门排气排便,加速康复,明显缩短住院时间。

Meta 分析研究表明,食管癌术后 EEN 组有助于改善患者的营养状况,其 ALB 和 PA 水平均优于 TPN 组^[11],本研究中 PA 水平支持该结论,而 ALB 水平不支持该结论,可能原因:术后预防或纠正低蛋白血症,两组患者都有输入外源性白蛋白,所以术后白蛋白情况不能客观反映两组术后营养情况。本研究数据表明,TPN 组对肝脏功能影响较 EEN 组大,与多数学者的研究结果相一致^[12],可能的原因 TPN 制剂中的某些成分脂质过氧化导致肝细胞线粒体损伤,而导致肝功能异常^[13]。此外,EEN 组肺水肿及肺部感染发生率明显低于 TPN 组,分析其原因肠外营养液直接进入静脉系统,增加心肺负担,容易造成肺水肿,易并发肺部感染。本研究 EEN 组吻合口瘘的发生率较 TPN 组低,但差异无统计学意义,术后吻合口瘘的发生与吻合方式、吻合口位置、肿瘤分期、局部血运及张力、全身状况等多项因素有关^[14]。

在临床实践中,部分患者术后不可耐受营养液,EEN 的实施存在困难。本研究表明,EEN 组腹胀、腹泻、反酸、呕吐的发生率均明显高于 TPN 组。分析可能的原因空肠营养管位置距离吻合口过近、肠内营养低温导致肠道痉挛、乳糖酶缺乏、营养液高渗透性、输注速度过快、脂肪吸收障碍和营养液细菌污染等。随着空肠造瘘技术的成熟和临床护理工作的改进,EEN 组的并发症发生率明显下降。若患者出现肠内营养治疗不可耐受,提示患者取半坐卧位,鼓励其下地活动,调节好“三度”即浓度、速度和温度,适当稀释肠内营养液,降低泵入的速度,保证恒温,使肠道逐渐适应,同时配合胃肠动力药物治疗。本研

究的肠内营养支持方式均采用细针导管空肠造瘘装置,为有创性操作,但该方法较鼻肠营养管耐受性好,患者可以带管出院,且方便家庭护理及使用,可用于术后放化疗期间辅助治疗^[15]。

本研究为单中心回顾性研究,病例采集时间跨度大,且总体样本量较少,两组患者的基线数据存在明显差异,采用倾向性评分匹配分析后有效提高组间协变量的均衡性,消除组间选择偏移,使研究结果更接近真实。

参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2017,25(1):1-10.
- [2] 刘向阳,杨龙海. 当今食管癌外科治疗中有关问题的探讨[J]. 肿瘤学杂志,2010(5):329-332.
- [3] 黎介寿,江志伟. 营养与肿瘤治疗[J]. 中国肿瘤外科杂志,2010,2(1):1-2.
- [4] 常红,陈淑良,张策. 倾向评分匹配法在医学科研工作中的应用及 SPSS 实操[J]. 中华医学科研管理杂志,2017,30(4):268-272.
- [5] 朱晓磊,朱自江,王文昊,等. 早期肠内营养和肠外营养对食管癌术后患者临床疗效的 Meta 分析[J]. 中华胸部外科电子杂志,2018,5(3):137-146.
- [6] 黎介寿. 我国临床营养支持现状与展望[J]. 肠外与肠内营养,2000,(1):1-3.
- [7] 蒋奕,吴国豪,韩寓嵩,等. 长期肠外营养的合理应用与并发症防治[J]. 中华外科杂志,2014,52(9):709-713.
- [8] 黎介寿. 首选肠内营养的合理性[J]. 肠外与肠内营养,2013,(6):321-323.
- [9] Francharcas G, GonzálezSánchez C, GómezAlonso A. Questions about the evidence regarding the benefits of enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid in esophageal cancer surgery[J]. Ann Surg, 2012, 255(6):e14.
- [10] 朱维铭. 肠内营养的规范化问题[J]. 肠外与肠内营养,2013,20(4):193-195.
- [11] Peng J, Cai J, Niu ZX, et al. Early enteral nutrition compared with parenteral nutrition for esophageal cancer patients after esophagectomy: a meta-analysis[J]. Diseases of the Esophagus, 2016, 29(4):333-341.
- [12] 刘高华,王小勇,詹福生,等. 食管癌术后不同营养方式对肝功能的影响[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2015,(5):459-462.
- [13] 洪莉,王翔,吴江,等. 胃肠外营养相关肝损伤机制的实验研究[J]. 上海交通大学学报:医学版,2006,26(11):1201-1205.
- [14] 陈传贵,于振涛,金庆文,等. 食管癌术后吻合口瘘的临床特点及危险因素分析[J]. 中华外科杂志,2015,53(7):518-521.
- [15] 赵松,吴彬,齐宇,等. 空肠造瘘营养管与鼻空肠营养管在食管癌根治术中的应用[J]. 中国老年学,2014,34(10):2740-2741.

(2019-07-01 收稿)

(编辑:郑莉 校对:孙喜佳)



作者简介

张旭刚 专业方向为食管癌及肺癌的基础与临床研究。

E-mail: zhangxugang2010@126.com