

## 肠内免疫营养对肝移植患者术后早期营养状态和免疫功能的影响

于立新, 康美尼, 刘懿禾, 沈中阳

(天津市第一中心医院器官移植中心, 天津 300192)

**【摘要】** 目的: 观察肝移植患者术后早期进行肠内免疫营养支持的有效性及其临床意义。方法: 采用前瞻、随机、单盲、对照的临床研究方法, 将 30 例行原位肝移植术患者随机分为两组, 每组 15 例。两组患者术中于空肠上段留置鼻肠管, 术后 12 h 开始肠内营养支持, 热量摄取均为  $105 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。免疫营养组用富含免疫营养物质  $\omega-3$  脂肪酸、谷氨酰胺、膳食纤维的等渗高浓缩营养配方瑞先; 普通营养组用仅含热量的普通营养制剂百普力。两组患者于麻醉前及术后 3 d 和 10 d 取静脉血, 检测血清转铁蛋白、前白蛋白、T 细胞亚群 (CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)、免疫球蛋白 (IgA、IgM 和 IgG) 水平。结果: 与术前比较, 两组患者术后 3 d 均有营养状态和免疫功能进一步下降 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 10 d 免疫营养组血清前白蛋白水平较术前显著增加, 且显著高于普通营养组 ( $P < 0.05$ ), 术后 3 d 和 10 d 免疫营养组 CD4/CD8 及血清 IgG 较普通营养组显著增加 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论: 肠内免疫营养可减轻肝移植术后免疫功能低下, 阻止营养不良的进一步加重, 对提高肝移植围手术期存活率具有重要意义。

**【关键词】** 免疫营养; 营养不良; 肝移植; 急性排斥反应

中图分类号: R657.31; R459.3 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2007)03-0183-03

**Influence of enteral immunonutrition on early postoperative nutritional state and immune function of patients after liver transplantation** YU Li-xin, KANG Mei-ni, LIU Yi-he, SHEN Zhong-yang. Department of Transplantation, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China  
Corresponding author: SHEN Zhong-yang

**【Abstract】** **Objective:** To investigate the influence of supplementation of enteral immune nutrition supplementation on nutritional and immunological index in patients in early period after liver transplantation. **Methods:** This was a prospective randomized single-blind clinical study. Thirty patients who undergone orthotopic liver transplantation were randomly divided into two groups, each  $n=15$ : immune nutrition group (with iso-osmia condensed nutritional prescription fresubin composed of  $\omega-3$  fat acid, glutamine, dietary fiber), conventional nutrition group (peptison composed of heat only). Nasointestinal tube was placed in the proximal segment of jejunum before the liver transplantation. Twelve hours after the operation enteral nutrition supplementation was began in patients of both groups. The caloric intake was  $105 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  in both groups. Serum transferrin, prealbumin, T cell subgroups (CD4, CD3, CD8 and CD4/CD8) and immunoglobulins (IgA, IgM and IgG) in venous blood were determined before operation (before anesthesia), 3 days and 10 days after operation. **Results:** In both groups, nutritional state and immune function 3 days after liver transplantation were decreased compared with that before transplantation ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Serum content of prealbumin in immune nutrition group was increased significantly compared with those before operation and that in conventional nutrition group 10 days after operation (both  $P < 0.05$ ), and CD4/CD8, serum IgG also increased significantly 3 days and 10 days after operation in the immune nutrition group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Enteral immunonutrition can lessen aggravation of immune hypofunction and malnutrition after liver transplantation, and it is important in raising survival rate after liver transplantation.

**【Key words】** immunonutrition; malnutrition; liver transplantation; acute rejection

肝硬化患者普遍存在营养不良, 主要表现为能

通讯作者: 沈中阳, 博士, 教授, 硕士生导师, 主任医师

作者简介: 于立新 (1968-), 男 (汉族), 天津市人, 主治医师

(Email: nbyu1968@yahoo.com.cn).

量与蛋白质营养不良, 其发生率与肝硬化严重程度和慢性肝病的进程有关。肝移植是目前治疗各种原因导致终末期肝硬化的最佳手段, 但肝移植手术创伤所致应激状态会使患者免疫力进一步下降和营养

表 1 两组患者移植前一般情况

Table 1 General status of patients before orthotopic liver transplantation in two groups

组别	例数 (例)	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	性别(例)		MELD 评分 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)	手术时间 ( $\bar{x}\pm s$ ,min)	术中失血量 ( $\bar{x}\pm s$ ,ml)	术中腹水量 ( $\bar{x}\pm s$ ,ml)	肝硬化原因(例)				
			男	女					原发性肝癌	乙型肝炎	丙型肝炎	酒精性	PBC
免疫营养组	15	54.33±11.66	10	5	25.33±9.02	612.67±141.72	2 493.33±1 083.29	2 020.00± 982.13	6	3	4	1	1
普通营养组	15	50.80±14.37	9	6	22.93±7.48	564.33±127.12	2 253.33± 855.96	2 173.33±1 217.99	5	4	4	2	0
组别	术后 Hb( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)		前白蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)		转铁蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)	CD4/CD8( $\bar{x}\pm s$ )	IgG( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)	IgA( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)	IgM( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)				
免疫营养组	8.01±1.71		0.07±0.01		1.76±0.24	1.36±0.09	12.05±1.63	1.88±0.80	1.02±1.67				
普通营养组	8.26±1.55		0.06±0.03		1.81±0.19	1.37±0.17	12.20±1.93	1.85±0.68	1.07±0.17				

不良进一步加重,导致手术并发症特别是感染并发症增加。近来研究证明,早期肠内营养(EN)尤其是增加免疫物质的 EN 支持对大手术、创伤后患者营养状态的恢复和提高机体免疫力具有可靠的治疗价值。本研究拟观察免疫营养物在肝移植术后的应用及对患者营养状态和免疫功能的影响。

## 1 资料与方法

1.1 病例分组(表 1):选择我院 2005 年 5—6 月施行成人原位肝移植病例 30 例(均采用经典非转流术式),其中男 19 例,女 11 例;年龄 35~68 岁;原发性肝癌伴肝硬化 11 例,乙型肝炎后肝硬化 7 例,丙型肝炎后肝硬化 8 例,酒精性肝硬化 3 例,原发性胆汁性肝硬化(PBC)1 例。所有患者均于术后施行普乐可复(FK506)+骁悉+激素的三联免疫抑制方案,术中联合或不联合使用赛尼哌或舒莱。排除术后消化道出血患者,将入选病例按随机原则分为免疫营养组和普通营养组,每组 15 例。两组患者年龄、性别、终末期肝病模拟评分(MELD)、手术时间、术中失血量、术中腹水量、术后血红蛋白(Hb)、血清转铁蛋白、前白蛋白、CD4/CD8、免疫球蛋白 G(IgG)、IgA、IgM 等指标差异均无显著性,具有可比性。

1.2 营养支持方案:两组患者术中于空肠上段留置复尔凯螺旋形鼻肠管(Benchmark 管),术后 12 h 开始 EN 支持,热量摄取均为  $105 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,术后在 EN 泵控制下由  $2.1 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  开始逐渐增加,至术后 4 d 达到全量。免疫营养组 EN 制剂用瑞先,普通营养组用百普力。两种制剂对比(表 2)显示,瑞先较百普力富含更多的免疫营养成分。

表 2 瑞先与百普力免疫营养成分对照( $n=15$ )Table 2 Comparison of immune nutritional components between fresubin and peptison( $n=15$ )

营养制剂	剂量 (ml)	热量 (kJ/L)	营养成分含量(g)		
			$\omega-3$ 脂肪酸	谷氨酰胺	膳食纤维
瑞先	666.7	6 276	1.8	4.1	13.3
百普力	1 000.0	4 184	微量	微量	无

1.3 检测指标:于术前(手术当日麻醉前)及术后 3 d 和 10 d 抽取静脉血,检测血清转铁蛋白、前白蛋白、T 细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)、血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)的浓度。

1.4 统计学分析:使用 SPSS11.5 统计软件分析处理数据。计数资料使用  $\chi^2$  检验,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,用  $t$  检验和方差分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 免疫营养对营养指标的影响(表 3):两组患者术后 3 d 营养指标与术前相比均出现了进一步下降( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),普通营养组前白蛋白水平在术后 10 d 仍明显低于术前水平( $P<0.05$ );但免疫营养组术后 10 d 血清前白蛋白水平较术前有显著增加,且明显高于普通营养组( $P$  均  $<0.05$ )。

表 3 两组患者移植前后营养指标的变化( $\bar{x}\pm s$ , $n=15$ )Table 3 Change of transferrin and prealbumin contents before and after transplantation in two groups( $\bar{x}\pm s$ , $n=15$ ) g/L

组别	时间	转铁蛋白	前白蛋白
免疫营养组	术前	1.87±0.39	0.06±0.03
	术后 3 d	1.56±0.22**	0.04±0.01*
	术后 10 d	1.77±0.24	0.11±0.05 $\Delta$ *
普通营养组	术前	1.79±0.25	0.07±0.01
	术后 3 d	1.51±0.19**	0.03±0.01**
	术后 10 d	1.72±0.27	0.04±0.02*

注:与普通营养组比较: $\Delta P<0.05$ ;与本组术前比较:\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

2.2 免疫营养对免疫指标的影响(表 4):两组患者术后 3 d 细胞及体液免疫水平均较术前进进一步下降,但免疫营养组术后 3 d 和 10 d CD4/CD8 及血清 IgG 浓度较普通营养组均有显著增加( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。

## 3 讨论

肝硬化患者随着病情进展营养不良逐渐加重,肝功能代偿期发生率为 20%,失代偿期高达 60%以上<sup>[1]</sup>。营养不良使肝硬化患者免疫功能低下,腹水、

表 4 两组患者移植前后免疫指标的变化( $\bar{x} \pm s, n=15$ )Table 4 Change of immune indexes before and after transplantation in two groups( $\bar{x} \pm s, n=15$ )

组别	时间	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
免疫营养组	术前	51.00±6.84	41.47±3.07	30.46±2.53	1.37±0.17	12.20±1.93	1.85±0.68	1.07±0.17
	术后 3 d	56.27±6.41	37.93±5.55 <sup>#</sup>	30.41±3.43	1.24±0.06 <sup>#△</sup>	10.76±1.56 <sup>#△</sup>	1.33±0.34 <sup>#</sup>	0.74±0.12 <sup>#</sup>
	术后 10 d	59.43±7.12	40.53±4.53	28.86±1.48	1.41±0.15 <sup>△△</sup>	12.39±1.89 <sup>△</sup>	1.96±0.42	1.18±0.37
普通营养组	术前	57.65±7.16	39.33±3.94	29.86±1.88	1.36±0.09	12.05±1.63	1.88±0.80	1.02±1.67
	术后 3 d	57.77±6.56	36.47±2.48 <sup>#</sup>	32.92±2.71 <sup>#</sup>	1.16±0.13 <sup>#</sup>	9.33±1.74 <sup>#</sup>	1.24±0.28 <sup>#</sup>	0.74±0.12 <sup>#</sup>
	术后 10 d	58.54±7.42	38.55±4.68	30.21±2.54	1.27±0.08	10.93±1.45	1.91±0.70	1.16±0.24

注:与普通营养组比较:△ $P < 0.05$ , △△ $P < 0.01$ ;与本组术前比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>#</sup><sup>#</sup> $P < 0.01$

出血、肝性脑病及感染发生率进一步增加,尤其是术后发生感染可显著降低患者生存率<sup>[2]</sup>。因此,术后早期合理的营养干预能减缓肝硬化患者营养不良状况的进一步加剧,明显改善患者预后<sup>[3]</sup>。

肝移植患者术前已处于蛋白分解代谢和负氮平衡状态,手术创伤也使得术后患者处于高应激分解、高代谢紊乱状态。此期各种促分解激素分泌剧增,机体对葡萄糖、脂肪利用率明显下降,机体将大量消耗自身脂肪和肌肉组织以补充能量<sup>[4]</sup>。肝移植术后早期,移植肝脏会发生缺血/再灌注损伤,肠道淤血导致肠黏膜屏障功能降低;术后使用糖皮质激素和 FK506 等免疫抑制剂也会使患者术前已存在的营养不良和免疫力低下更趋明显,增加了术后早期感染的风险,严重者最终导致多器官功能衰竭(MOF)甚至死亡<sup>[5,6]</sup>。由此可见,肝移植术后营养支持十分重要。

在肝移植术中,当门静脉和下腔静脉被完全阻断进入无肝期后,患者胃肠道发生严重淤血,胃肠道存在不同程度的肿胀和黏膜损伤;肝移植术中无肝期肠道低灌注及肠道缺血又可引起术后肠道通透性增高,导致肠黏膜屏障功能损害,易引起细菌移位。而肝移植术后早期 EN 可有效保护肠黏膜屏障,从而避免发生细菌移位及减少内源性感染。Moore 等<sup>[7]</sup>研究显示,术后采用早期 EN 的患者脓毒症发生率为 18%,而进行肠外营养者为 35%,说明 EN 明显降低了脓毒症的发生率。另外,EN 可促进胃肠道血流供应,增加肠蠕动,调节胃肠道激素的分泌,并能改善门静脉血流。因此,对肝移植患者来说,EN 能更有效地维护肝脏功能,而在术后早期使用富含  $\omega-3$  脂肪酸、谷氨酰胺、膳食纤维(DF)等免疫营养物质进行 EN,可以控制术后过度的炎症反应,恢复受抑制的免疫功能,显著降低术后感染率<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,肝移植术后早期用瑞先进行肠内免疫营养,可增强患者术后免疫功能,促进机体合成内脏结构蛋白(如前白蛋白)。肝移植术后早期肠内免疫营

养不仅满足了机体对营养的需求,更重要的是保护了肠道黏膜,维持了肠道的机械、化学、生物、免疫屏障功能,并能促进肠功能的恢复,从而能够尽快改善营养不良状态,恢复受抑制的细胞及体液免疫功能,预防肠道菌群移位,减少了肠源性感染的机会。

值得探讨的是,在本研究期间两组均未出现急性排斥反应。急性排斥反应的发生是由细胞免疫和体液免疫共同参与的,CD4/CD8 的提高并不能预示排斥反应的发生。机体对移植物所致的排斥反应是一个复杂的免疫损伤过程,其具体机制尚待进一步研究。

#### 参考文献:

- (1) Kelly D A. Nutritional factors affecting growth before and after liver transplantation [J]. *Pediatr Transplantation*, 1997, 1 (1): 80-84.
- (2) Mueller A R, Platz K P, Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004, 18(5): 881-900.
- (3) Tozun N. Influence of the metabolic complications of liver cirrhosis on dietary intake [J]. *Med Sci Monit*, 2000, 6 (6): 1223-1226.
- (4) 江艺, 吕立志, 胡还章, 等. 早期肠内营养在肝移植中的应用 [J]. *临床外科杂志*, 2004, 12(5): 273-274.
- (5) 沈中阳, 刘懿禾, 于立新, 等. 1 510 例成人原位肝移植患者围手术期的管理 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(10): 589-591.
- (6) 王峪, 刘懿禾, 郑卫萍, 等. 成人原位肝移植术后早期感染相关危险因素分析 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(7): 406-408.
- (7) Moore F A, Feliciano D V, Andrassy R J, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications, the results of a meta-analysis [J]. *Ann Surg*, 1992, 216(2): 172-183.
- (8) Braga M, Gianotti L, Radaelli G, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial [J]. *Arch Surg*, 1999, 134(4): 428-433.
- (9) Bower R H, Cerra F B, Bershadsky B, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(3): 436-449.

(收稿日期: 2006-11-20 修回日期: 2007-03-10)

(本文编辑: 李银平)