

肠道生态制剂联合谷氨酰胺对大肠癌患者术后免疫功能的影响

牙韩清, 汪龙, 刘岸林, 麦威

基金项目: 南宁市青秀区科技计划项目(编号:2018039); 广西卫健委科研项目(编号:Z20180703)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院胃肠外科

作者简介: 牙韩清(1969-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 胃肠肿瘤外科诊疗。E-mail: yhqgood@163.com

通讯作者: 麦威(1963-), 男, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 普外临床疾病诊疗。E-mail: 13977154858@139.com

[摘要] **目的** 探讨肠道生态制剂联合谷氨酰胺对大肠癌患者术后免疫功能的影响。**方法** 选择2018年7月至2019年5月广西壮族自治区人民医院收治的大肠癌患者60例, 采用随机数字表法将其分为观察组和对照组, 每组30例。对照组术前行传统常规肠道准备(口服复方聚乙二醇或机械清洁灌肠), 术后予常规对症支持治疗。观察组术前第3天开始每天口服肠道生态制剂(双歧杆菌四联菌片及乳果糖)和谷氨酰胺, 术后第1天至术后第7天除了常规对症支持治疗外, 同时予口服肠道生态制剂(双歧杆菌四联菌片)和谷氨酰胺。观察比较两组术前及术后第3天、第7天的免疫球蛋白A(IgA)、CD3 T细胞、CD4 T细胞、CD8 T细胞、CD4 T细胞/CD8 T细胞的变化情况。**结果** 两组术后的IgA、CD3 T细胞、CD4 T细胞水平均呈先下降后升高的趋势, 且观察组的下降幅度更小而上升幅度更大, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组术后CD8 T细胞、CD4 T细胞/CD8 T细胞水平也呈先下降后升高的趋势, 但两组变化趋势无显著差异($P > 0.05$)。**结论** 肠道生态制剂与谷氨酰胺联合应用能有效促进大肠癌患者术后免疫功能的恢复。

[关键词] 肠道生态制剂; 谷氨酰胺; 大肠癌; 免疫功能

[中图分类号] R 735.4⁺4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)06-0574-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.06.10

Effect of intestinal microecological preparation combined with glutamine on postoperative immune function of patients with colorectal cancer YA Han-qing, WANG Long, LIU An-lin, et al. Department of Gastrointestinal Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of intestinal microecological preparation combined with glutamine on postoperative immune function of patients with colorectal cancer. **Methods** Sixty patients with colorectal cancer admitted to the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from July 2018 to May 2019 were selected, and were divided into observation group and control group by random number table method, with 30 cases in each group. The control group received conventional routine bowel preparation(oral compound polyethylene glycol or mechanical cleaning enema) before operation, and received routine symptomatic and supportive treatment after operation. The observation group was given oral intestinal microecological preparations(Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus cereus Tablets and lactulose) and glutamine every day from the third day before operation. From the first day to the seventh day after operation, in addition to the routine symptomatic and supportive treatment, oral intestinal microecological preparations(Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus cereus Tablets) and glutamine were also given to the observation group. The changes of immunoglobulin A(IgA) and T-lymphocyte subpopulation levels(CD3 T cells, CD4 T cells, CD8 T cells, and CD4 T cells/CD8 T cells) were observed and compared between the two groups before operation and on the third day and the seventh day after operation. **Results** The levels of IgA, CD3 T cells and CD4 T cells in the two groups showed a trend of decline and then rise after operation, and the observation group had a smaller decline and a greater increase, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The levels of CD8 T cells, and CD4 T cells/CD8 T cells in the two groups also showed a tendency

to decrease first and then increase after operation, but there were no significant differences in the trends between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Combined application of intestinal microecological preparation and glutamine can effectively promote the recovery of postoperative immune function in patients with colorectal cancer.

[**Key words**] Intestinal microecological preparation; Glutamine; Colorectal cancer; Immunological function

正常人体肠道微生态是一个复杂而平衡的微生态系统,各类肠道微生物相互影响,共同维持肠道的正常生理功能,形成菌群屏障,使机体免受有害微生物感染^[1],共同参与肠道对营养物质的消化、吸收、代谢并调节肠道免疫应答,并具有防癌、抑癌等重要功能^[2-4]。大肠癌手术患者术前由于肠黏膜缺血缺氧、肿瘤生长、术前肠道准备等原因,导致肠道微生态平衡破坏、肠黏膜屏障受损,易出现腹泻、菌群失调、免疫功能低下等现象^[5]。不少学者认为在使用微生态制剂的基础上添加免疫营养基质可以有效地

改善恶性肿瘤患者免疫和代谢。鉴此,本研究将探讨大肠癌患者围手术期使用肠道微生态制剂联合谷氨酰胺对患者术后免疫功能的影响,以期患者的快速康复和良好预后提供临床实践依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2018年7月至2019年5月我院收治的大肠癌患者60例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组30例。两组在年龄、性别、受累部位、手术方式、TNM分期等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组基线资料比较[($\bar{x} \pm s$), n]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	受累部位			手术方式		TNM分期						
		男	女		乙状结肠	右半结肠	左半结肠	腹腔镜	开腹	I期	IIA期	IIB期	IIIC期	IIIA期	IIIB期	IIIC期
观察组	30	18	12	58.90 ± 10.57	17	9	4	11	19	0	6	1	0	1	16	6
对照组	30	16	14	58.97 ± 10.37	17	9	4	11	19	1	5	1	0	1	18	4
χ^2/Z	-	0.271		0.026	0.000			0.000		0.411						
P	-	0.602		0.979	1.000			1.000		0.681						

注:TNM分期根据《中国结直肠癌诊疗规范(2015版)》^[6]

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄18~75岁;(2)经病理检查确诊为结肠癌或直肠癌;(3)能经口进食;(4)具备行大肠癌根治性手术的条件;(5)自愿接受项目研究;(6)精神正常,有判断能力,有接受和认知能力,语言交流正常。排除标准:(1)合并肠梗阻、肠穿孔或肠管坏死患者;(2)急诊手术者;(3)无法根治性切除手术者;(4)术中出现重大手术意外、抢救后需重症监护患者;(5)术前行放疗或有使用免疫抑制剂患者;(6)合并急慢性胃肠道感染患者;(7)近1个月内服用过抗菌药、免疫调节剂、糖皮质激素或肠道益生菌制剂等;(8)合并免疫系统疾病、结缔组织病或代谢性疾病者;(9)合并严重的肝肾功能不全及心肺等其他系统疾病;(10)对研究用药过敏及其他不能配合完成研究者。

1.3 手术方法 参考《中国结直肠癌诊疗规范(2015版)》^[6]实施手术治疗。术前根据肠镜、CT结果评估临床分期,肿瘤直径 > 5 cm、 T_3 期以上采用开腹手术。结肠癌手术遵循“全面探查、整块切除、锐性分离、由远及近、无瘤原则”的原则^[7]。结肠切

缘距离肿瘤 > 10 cm,切除肿瘤原发灶,保证切除肠管足够,一并切除相应结肠系膜及清扫相应区域淋巴结。(1)腹腔镜手术:采用气管插管行全麻,于脐部小切口,插入10 mm的trocar管,建立人工气腹,气腹压力为12~14 mmHg,左右侧腹部置入12 mm、5 mm的trocar管作为操作孔,腹腔镜下探查肿瘤无远处转移或周围器官浸润后,腹腔镜下游离肠段和系膜,清扫系膜血管根部及附近淋巴结,完整解剖分离清扫后,在腹壁扩大小切口并放置保护套,在体外完成肿瘤及相应肠管和系膜完整的切除,并在体外完成肠管吻合,行直肠部分切除术者在肛门放置吻合器完成直肠结肠断端吻合术。(2)开腹手术:采用传统开腹手术,在分离系膜时先分离腹壁侧系膜,再行内侧系膜分离,两边汇合后分离肿瘤后壁间隙,根据肿瘤位置确定游离肠段距离和清扫系膜血管根部及附近淋巴结。术中注意事项:系膜血管高位根部结扎,避免对瘤体的挤压,切除足够长度的肿瘤远端肠管,清除系膜血管根部淋巴结及脂肪组织,完整切除肿瘤及相应肠管和系膜。

1.4 围手术期处理 (1)对照组按常规术前传统的肠道准备[口服复方聚乙二醇(深圳万和制药有限公司)或机械清洁灌肠],术后常规对症支持治疗,术前术后不另外给予安慰剂。(2)观察组术前不行传统的肠道准备,术前第3天开始每天口服肠道微生态制剂(双歧杆菌四联菌片,4.5 g/次,3次/d,杭州龙达新科生物制药有限公司;乳果糖,30 ml/次,3次/d,北京韩美药品有限公司)和谷氨酰胺(10 g/次,3次/d,海南海神同洲制药公司);术后第1天至术后第7天除了常规支持治疗外,同时给予口服肠道微生态制剂(双歧杆菌四联菌片,4.5 g/次,3次/d)和谷氨酰胺(10 g/次,3次/d)。

1.5 观察指标 于术前、术后第3天、术后第7天应用贝克曼库尔特实验室自动化仪器对免疫球蛋白A (immunoglobulin A, IgA)和T淋巴细胞亚群(CD3 T、

CD4 T、CD8 T、CD4 T/CD8 T)进行检测。

1.6 统计学方法 应用SPSS20.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组t检验,重复测量资料采用重复测量方差分析进行比较。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。等级资料的组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组术后的IgA、CD3 T细胞、CD4 T细胞水平均呈先下降后升高的趋势,且观察组的下降幅度更小而上升幅度更大,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组术后CD8 T细胞、CD4 T细胞/CD8 T细胞水平也呈先下降后升高的趋势,但两组变化趋势无显著差异($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组不同时间点各项体液免疫及细胞免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IgA(g/L)	CD3 T细胞(%)	CD4 T细胞(%)	CD8 T细胞(%)	CD4 T细胞/CD8 T细胞
观察组	30	术前	2.17 ± 0.65	67.15 ± 10.08	47.16 ± 4.38	19.63 ± 10.70	2.98 ± 1.29
		术后第3天	2.09 ± 0.38*	60.88 ± 8.51*	45.20 ± 6.74*	18.04 ± 5.47	2.69 ± 0.84
		术后第7天	2.28 ± 0.41*	72.78 ± 10.86*	51.47 ± 4.40*	20.31 ± 7.77	2.88 ± 1.03
对照组	30	术前	2.18 ± 0.65	68.38 ± 9.30	48.36 ± 4.10	19.85 ± 10.96	3.10 ± 1.44
		术后第3天	1.79 ± 0.39	56.33 ± 8.72	41.13 ± 8.67	15.23 ± 6.51	3.18 ± 1.48
		术后第7天	1.96 ± 0.36	62.97 ± 10.50	46.64 ± 7.51	16.84 ± 9.04	3.28 ± 1.21
$F_{组间}$	-	4.479	5.676	6.607	1.504	2.555	
$F_{时间}$	-	6.627	25.939	16.122	2.886	0.268	
$F_{组间 \times 时间}$	-	3.715	6.997	4.540	1.139	0.460	
$P_{组间}$	-	0.039	0.020	0.013	0.225	0.115	
$P_{时间}$	-	0.003	0.000	0.000	0.062	0.765	
$P_{组间 \times 时间}$	-	0.035	0.002	0.016	0.323	0.633	

注:与同时间点对对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

3.1 近年肠道屏障概念已不再局限于肠黏膜-肠壁层屏障,其是一个立体的、有机的复合生物屏障,大致可分为三部分^[8-9]:(1)肠腔内成分,包括肠道内的菌群平衡、适宜的酸碱度和正常的肠道蠕动功能;(2)物理屏障部分,包括了黏膜表面的黏液层、磷脂层、肠上皮及紧密连接、黏膜下固有层和正常的肠道血流;(3)肠道相关淋巴组织,由分泌型免疫球蛋白A (secretory immunoglobulin A, sIgA)、黏膜下固有层淋巴细胞和肠系膜淋巴结组成。胃肠道是机体最大的免疫器官,肠壁含有大量淋巴细胞,对肠道及机体的免疫功能均有重要的调控作用^[10]。其共同组成一个复合屏障。肠道菌群平衡及肠道黏膜屏障的完整性

对机体免疫功能的保护至关重要^[11]。

3.2 结直肠癌患者手术使用抗生素使肠道菌群数量大幅度降低,而机械性肠道准备会破坏正常的黏膜屏障^[12]。其中包括:(1)对物理屏障的破坏。肠上皮细胞是机体内增生最快的细胞之一,平均24~72 h更新1次,其表面的黏液层、液磷脂层均起到了相当重要的保护作用。机械灌肠和强烈腹泻均会对其造成损害。(2)对微生态屏障的破坏。正常情况下肠道内细菌互相制约,形成一种包括致病菌在内的平衡,而过度腹泻和术前应用抗生素可杀灭肠道内的部分或大部分细菌,破坏肠内菌群原有的平衡,在失衡状态下,导致某些致病菌或条件致病菌在不需过度繁殖的情况下就可穿越屏障,损害机体。(3)

对肠道淋巴免疫屏障的破坏。肠道淋巴免疫屏障约50%免疫细胞都集中在黏膜组织中,它通过分泌免疫球蛋白和炎症因子,形成复杂而适度的炎症反应,起到了保护机体的作用,机械性肠道准备会破坏其调节作用,更为严重的是,这会促使胃肠道成为一个促炎器官,造成炎症介质过度释放,损害机体^[8]。另外,结直肠癌患者在术前常伴有肠道微生态、代谢模式的改变以及细胞免疫功能的下降,麻醉和手术创伤会进一步加剧肠道屏障的破坏,降低患者的免疫功能^[12-13]。本研究结果显示,两组术后第3天的免疫指标均较术前降低。因此,维持肠道菌群平衡及保护肠道黏膜屏障对结直肠癌手术患者具有重要意义。

3.3 谷氨酰胺是肠道及肠道相关淋巴组织、细胞和其他免疫细胞中核酸、蛋白质等生物分子合成的主要能源物质,血液和局部组织中谷氨酰胺水平下降可直接导致肠道,甚至是整个机体的免疫功能下降。谷氨酰胺是肠黏膜细胞的主要能量来源,补充谷氨酰胺可加快肠上皮细胞的更新能力,增强肠道黏膜屏障功能的修复^[14]。而肠道微生态制剂双歧杆菌四联菌片可有效地补充肠道的有益菌^[15]。

3.4 乳果糖既可作为肠道营养物质,也可作为术前肠道准备的缓泻剂。乳果糖为容积性泻药,一般于术前1 d使用,可通过升高肠腔内渗透压、扩张肠道、刺激肠壁以促进肠液分泌和肠道蠕动。而且乳果糖口感较好,患者易于接受,更重要的是,其缓泻作用对肠道屏障功能影响相对较小^[16]。本研究中,观察组围术期予双歧杆菌四联菌片、乳果糖和谷氨酰胺进行干预,结果显示,相对于对照组,观察组在术后第3天免疫指标下降幅度更小,而术后第7天免疫指标上升幅度更大,提示该方案有利于促进大肠癌患者术后免疫功能的恢复。

综上所述,肠道微生态制剂联合谷氨酰胺有利于改善大肠癌患者术后的免疫水平,提高其抗感染、抗肿瘤的能力,促进患者快速康复,这对大肠癌患者的围术期管理有较好的指导意义。

参考文献

- [1] 吴莹,徐维田. 肠道微生态对非酒精性脂肪肝的影响[J]. 实用医学杂志,2016,32(5):849-851.
- [2] Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, et al. Microbial mucosal

colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers [J]. *J Gastroenterol*, 2015,50(2):167-179.

- [3] Pope JL, Tomkovich S, Yang Y, et al. Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy [J]. *Transl Res*, 2017,179:139-154.
- [4] 潘飞,任荣荣,杨云生. 肠道微生态与结直肠癌关系的研究进展[J]. *循证医学*,2017,17(2):120-124.
- [5] Nespoli L, Uggeri F, Romano F, et al. Modulation of systemic and intestinal immune response by interleukin-2 therapy in gastrointestinal surgical oncology. Personal experience in the context of current knowledge and future perspectives [J]. *Anticancer Res*, 2012,32(3):989-996.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学会分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015版) [J]. *中华普通外科学文献(电子版)*,2015,9(6):506-523.
- [7] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组,中华医学会外科学分会结直肠外科学组,中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会,等. 腹腔镜结直肠癌根治术操作指南(2018版) [J]. *中华消化外科杂志*,2018,17(9):877-885.
- [8] 毛一雷,卢欣. 从肠黏膜屏障角度评价结直肠手术前肠道准备 [J]. *中国医学科学院学报*,2004,26(5):591-594.
- [9] 陈功雪,钟晓云. 肠道调节性T细胞组成及功能 [J]. *中国医药科学*,2019,9(12):29-31.
- [10] 王宝恩,张淑文. 急性胃肠功能障碍与衰竭 [M]. 北京:清华大学出版社,2008:10.
- [11] 赵力力. 抗生素相关性腹泻的临床观察及微生态制剂的干预研究 [D]. 石家庄:河北医科大学,2016.
- [12] 胡艳杰,李卡,黄明君. 微生态免疫营养制剂在结直肠癌病人围术期的临床应用 [J]. *肠外与肠内营养*,2014,21(1):60-62,64.
- [13] 李东正,周建农. 肠道微生态制剂对结直肠癌患者术后免疫功能及并发症的影响 [J]. *中国医药导报*,2016,13(35):106-109,114.
- [14] 王兴鹏. 肠道屏障功能障碍基础与临床 [M]. 上海:第二军医大学出版社,2006:441-442.
- [15] 林萌,陈贤娥. 金双歧联合美沙拉嗪治疗儿童活动期炎症性肠病临床疗效分析 [J]. *中国临床新医学*,2018,11(12):1246-1249.
- [16] 范朝刚,陈军. 结直肠手术肠道准备作用评估 [J]. *中国实用外科杂志*,2016,36(2):178-181.

[收稿日期 2021-03-29][本文编辑 余军 吕文娟]

本文引用格式

牙韩清,汪龙,刘岸林,等. 肠道微生态制剂联合谷氨酰胺对大肠癌患者术后免疫功能的影响 [J]. *中国临床新医学*,2021,14(6):574-577.