

早期肠内营养对胃癌患者根治性切除术后近期临床结局的影响

周鑫, 吴庆尧

青岛大学附属医院胃肠外科, 山东 青岛
Email: 215099754@qq.com, 1257580502@qq.com

收稿日期: 2020年11月15日; 录用日期: 2020年12月7日; 发布日期: 2020年12月14日

摘要

目的: 观察早期肠内营养制剂在胃癌患者术后恢复过程中的作用。方法: 2019年9月至2020年6月, 于青岛大学附属医院胃肠外科纳入患者80名, 按照1:1的比例随机分为试验组和对照组。试验组患者术后早期使用肠内营养制剂, 对照组使用肠外营养支持。主要观察指标为首次排气(h)、排便时间(h), 次要观察指标为术后胃肠不良反应(恶心、呕吐、腹胀、腹泻)发生率, 切口感染率, Clavien-Dindo分级以及术后住院天数(d)。收集术后第1、3、7天血液分析血清白蛋白浓度。结果: 与对照组相比, 试验组术后首次排气、排便时间更快($P < 0.05$), 腹胀发生率高于对照组, 但无统计学差异($P > 0.05$)。且试验组患者术后第3、7天白蛋白浓度高于对照组($P < 0.05$)。结论: 术后早期肠内营养能够促进胃癌患者术后恢复, 改善近期临床结局, 可以安全且有效地应用于胃癌患者术后早期恢复过程中。

关键词

胃癌, 早期肠内营养, 加速康复外科, 随机对照研究

Effect of Early Enteral Nutrition on Short-Term Clinical Outcomes of Patients with Gastric Cancer after Radical Resection

Xin Zhou, Qingyao Wu

Department of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 215099754@qq.com, 1257580502@qq.com

Received: Nov. 15th, 2020; accepted: Dec. 7th, 2020; published: Dec. 14th, 2020

Abstract

Objectives: To evaluate the effects of early enteral nutrition on improving short-term clinical outcomes on patients with gastric cancer who underwent radical gastrectomy. **Methods:** From September 1, 2019 to June 1, 2020, a total of 80 patients with gastric cancer were enrolled in the Department of Gastrointestinal Surgery of the Affiliated Hospital of Qingdao University. Patients were randomly assigned into Experimental Group (EG) and Control Group (CG) at a 1:1 ratio. Patients in EG received early enteral nutrition after radical resection, and patients in CG received routine care. The primary outcomes were the time of first postoperative flatus (h) and defecation (h), incidence of postoperative nausea, vomiting, distention, diarrhea, incidence of incision infection, Clavien-Dindo grade and length of postoperative stay. We collected the blood on postoperative day POD 1, POD 3 and POD 7 to analyze the concentration of albumin. **Results:** Overall, 80 patients were enrolled in the analysis. As shown are the results, the time of first postoperative flatus in EG was significantly shorter than CG ($P < 0.05$). The incidence of distension was higher in EG but no significant difference was found ($P > 0.05$). Furthermore, we found that the concentration of albumin on POD 3, POD 7 was higher in EG ($P < 0.05$). **Conclusions:** Early postoperative enteral nutrition can promote the postoperative recovery and improve the short-term clinical outcomes of patients with gastric cancer. It can be safely and effectively applied in the early rehabilitation process of gastric cancer patients.

Keywords

Gastric Cancer, Early Enteral Nutrition, Enhanced Recovery after Surgery, Randomized Controlled Trial

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是亚太地区常见的消化道恶性肿瘤之一, 治愈率较低, 愈后不良, 近年来其发病率有上升趋势[1][2]。在中国, 因早期胃癌症状不明显、不典型, 故其早期诊断率相对较低, 多数患者首诊即为进展期。近年来随着人们健康意识的提高, 早期胃癌检出率较以往有上升, 许多早期胃癌可以通过内镜来治疗[3]。而对于进展期胃癌, 外科手术是治疗的基石[4]。但许多胃癌患者因术前禁食、手术创伤应激、术后生理结构改变出现消化道功能紊乱, 继而引起术后营养不良, 且不少患者术前即合并免疫功能差、营养风险, 术后分解代谢增加更加重了营养不良的程度, 这不仅仅会影响患者恢复速度及程度, 还会增加围术期并发症发生率, 也常常预示着患者远期预后不良[5]。

上世纪 90 年代丹麦教授 Kehlet 提出了具有革命性意义的加速康复外科(Enhanced Recovery After Surgery, ERAS)理念[6], 其旨在通过一系列基于循证医学证据的措施来降低围术期应激、加速患者术后恢复。这在一定程度上颠覆了胃肠外科传统围术期管理措施如术前后长时间禁食等, 而如今, 该理念得到世界范围内的推广实施, 其中术后早期肠内营养为 ERAS 中的重要组成部分。动物实验数据表明[7], 术后早期肠内营养可以促进伤口愈合、改善肌肉功能、减少败血症的发生; Petra [8]等研究显示, 在直肠癌患者中, 早期进行肠内营养支持可以减少术后肠麻痹的发生, 并且和低吻合口漏发生率有关; Stephen

[9]等发现胃肠道术后早期肠内营养可以降低死亡率。因此从安全性角度来看, 早期合理的肠内营养并不会增加围术期并发症发病率, 并且可以促进患者胃肠功能恢复, 改善机体营养及免疫功能[10][11]。因此本研究旨在验证早期肠内营养对胃癌患者术后恢复的促进作用。

2. 方法

2.1. 一般资料

本试验是一项随机对照研究, 自 2019 年 9 月 1 日至 2020 年 6 月 1 日, 纳入 80 名患者, 按照 SPSS21.0 生成的随机数表按照 1:1 的比例随机分配到试验组和对照组, 试验地点是青岛大学附属医院胃肠外科。该研究已获得青岛大学附属医院伦理委员会批准, 伦理批件号为 QYFYWZLL26022。

2.2. 研究对象

纳入标准: 1) 任何宗教或性别; 2) 18~75 岁; 3) 拟行腹腔镜下根治性远端胃次全切除术; 4) 签署知情同意书。排除标准: 1) 接受过新辅助治疗; 2) ASA 评分 > 3 分; 3) TNM 分期为 IV 期; 4) 术前严重电解质紊乱; 5) 合并严重器官功能障碍; 6) 合并严重代谢性疾病或内分泌疾病; 7) 精神上无行为能力或严重的情绪或精神疾病; 8) 怀孕或哺乳期妇女; 9) 胃肠道梗阻、穿孔、出血或其他急症; 10) 术后转入其他科室; 11) 参与其他临床试验; 12) 对拟使用肠内营养产品成分有过敏史。退出标准: 1) 术后出现严重并发症; 2) 患者或家属决定退出。

2.3. 研究方法及材料

两组患者除术后营养支持方案不同, 其余均实行相同的 ERAS 围术期管理措施, 如术前预康复锻炼、不进行肠道准备、禁食时间缩短至术前 6 h、术前 2 h 给予口服碳水化合物; 手术方面使用微创技术、腹部采取小切口、保持术中体温、静脉复合硬膜外麻醉; 术后早期下床活动、早期拔除尿管及引流管、预防深静脉血栓等。

患者术后常规送至麻醉恢复室过渡, 由麻醉师评估状态后安返病房。6 小时后两组患者如已达清醒状态则开始少量饮水; 如饮水后无不适, 则试验组患者术后第 1 天和第 2 天, 每天给予肠内营养乳剂 200 ml (TPF-T, 瑞能, 200 ml/瓶, 华瑞制药有限公司, 其安全性和有效性已得到广泛验证); 第 3 天和第 4 天, 每天给予肠内营养乳剂 400 ml; 第 5 天或第 6 天, 每天给予肠内营养乳剂 600 ml。对照组患者术后给予肠外营养支持, 不限制饮水, 每日查房根据患者状态给予适量清流质饮食指导, 根据以往经验, 术后 2~3 天患者进行清流质饮食。两组患者均根据目标导向性补液原则进行术后补液。

2.4. 观察指标

主要观察指标为患者术后首次排气时间(h)、排便时间(h), 次要观察指标为胃肠道相关不良反应如恶心、呕吐、腹胀, 切口感染率, Clavien-Dindo 分级[12]以及术后住院天数(d)。收集患者 POD 1、3、7 清晨空腹血, 分析患者白蛋白水平。

2.5. 统计学分析

所有的统计分析都将采用 SPSS 21.0 版完成。除非有其他说明, 所有统计检验都将使用 $\alpha = 0.05$ 的双侧检验, 置信区间都将使用双侧 95% 的置信区间。用描述性统计, 包括例数、平均值、中间值、标准差、最大值和最小值来总结计量资料, 分类资料的描述用各类的例数及百分数。符合方差齐性正态分布计量资料使用 t 检验, 不符合则使用 Wilcoxon 秩和检验, 分类资料或组间率、构成比的比较使用卡方(χ^2)检验, 等级资料使用 Wilcoxon 秩和检验等。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基线资料比较

如图 1 所示, 2019 年 9 月 1 日至 2020 年 6 月 1 日, 招募 84 例胃癌患者, 根据纳排标准, 最终共纳入 80 例患者。两组患者的临床病理学资料如表 1 所示, 年龄、性别、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)、ASA (American Society of Anesthesiologists)评分、*Charlson* 合并症指数(*Charlson Comorbidity Index*, CCI)、营养风险筛查评分(NRS2002, Nutrition Risk Screening) [13]、临床分期(cTNM 分期)等各项指标差异均没有统计学意义。手术相关指标如表 2 所示, 差异均没有统计学意义。另外, 所有患者的麻醉师来自相同麻醉团队, 术中麻醉用药尽可能保持一致。

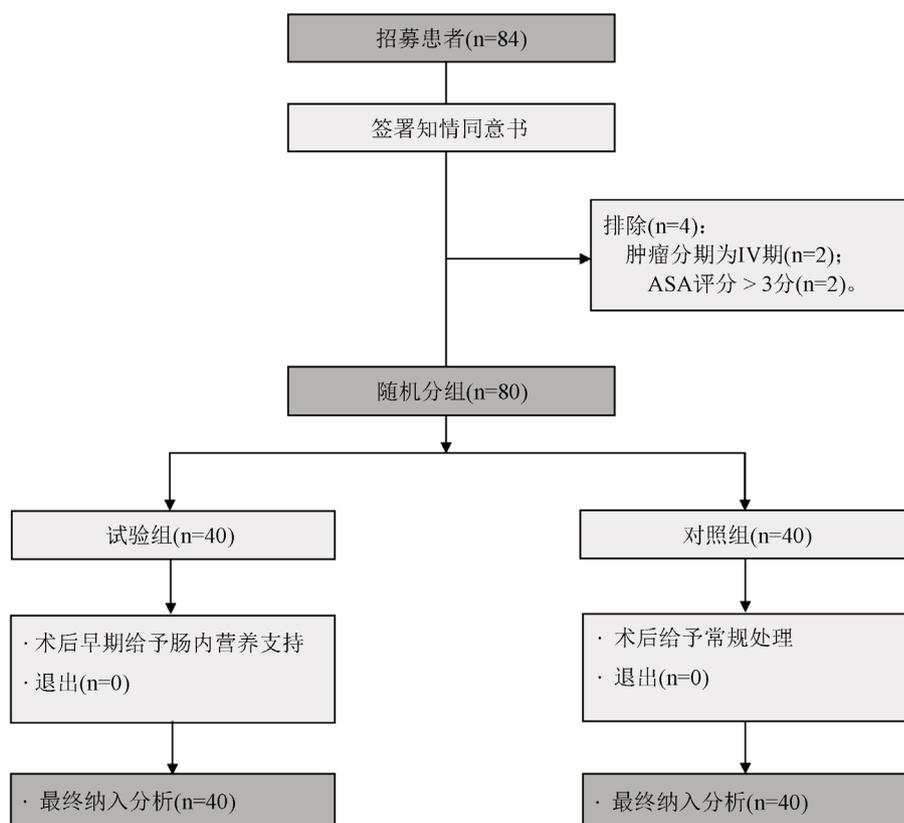


Figure 1. Patient flow diagram

图 1. 患者流程图

Table 1. Clinicopathological characteristics of patients (n = 80)

表 1. 患者临床病理学资料(n = 80)

	试验组 (n = 40)	对照组 (n = 40)	P
年龄(岁)			0.410 ^l
Mean ± SD	58.58 ± 12.05	57.13 ± 10.03	
性别			0.809 [‡]
男性	27	28	
女性	13	12	

Continued

BMI (kg/m ²)			0.806 [†]
Mean ± SD	25.2 ± 3.68	24.9 ± 3.22	
ASA 分级			0.579 [†]
1	0	0	
2	31	33	
3	9	7	
Charlson 合并症指数			0.477 [†]
Mean ± SD	3.98 ± 1.72	4.18 ± 1.55	
NRS2002 评分			0.791 [†]
Mean ± SD	1.93 ± 1.77	2.03 ± 1.67	
cTNM 分期			0.429 [†]
I	15	14	
II	15	12	
III	10	14	

注: [†]卡方检验(chi-square test); [‡]秩和检验(Wilcoxon rank sum test); Mean ± SD, 均数±标准差。

Table 2. Surgical indicators (n = 80)

表 2. 手术相关指标(n = 80)

	试验组 (n = 40)	对照组 (n = 40)	P
时间(min)			0.408 [†]
Mean ± SD	221.2 ± 68.39	203.2 ± 50.98	
失血量(ml)			0.110 [†]
Mean ± SD	52.00 ± 43.57	56.25 ± 25.59	
手术方式			0.809 [‡]
腹腔镜	28	27	
机器人	12	13	

注: [†]卡方检验(chi-square test); [‡]秩和检验(Wilcoxon rank sum test); Mean ± SD, 均数±标准差。

3.2. 观察指标比较

如表 3 所示, TG 组患者术后首次排气、排便时间显著短于 CG 组($P < 0.05$), 消化道相关不良反应、切口感染、Clavien-Dindo 分级以及术后住院天数上, 两组未见明显差异($P > 0.05$)。如表 4 所示, 两组患者 POD 1 的白蛋白水平无差异, POD 3、POD 7 中, 试验组患者白蛋白水平显著高于对照组($P < 0.05$)。

Table 3. Comparison of clinical outcomes (n = 80)

表 3. 临床指标比较(n = 80)

	试验组 (n = 40)	对照组 (n = 40)	P
首次排气时间(h)			0.023 [†]
Mean ± SD	64.50 ± 14.97	74.33 ± 18.29	
首次排便时间(h)			0.003 [†]
Mean ± SD	78.73 ± 14.67	88.65 ± 14.08	

Continued

恶心			0.799 [‡]
	11	10	
呕吐			1.00 [‡]
	0	0	
腹胀			0.065 [‡]
	19	11	
腹泻			0.499 [‡]
	6	4	
切口感染			1.00 [‡]
	0	0	
Clavien-Dindo 分级			0.846 [‡]
0	3	4	
1	29	28	
2	8	8	
术后住院天数(d)			0.730 ^l
Mean ± SD	6.08 ± 1.14	6.25 ± 1.28	

注: [†]t 检验(t test); [‡]卡方检验(chi-square test); ^l秩和检验(Wilcoxon rank sum test); Mean ± SD, 均数±标准差。

Table 4. Albumin level (n = 80)

表 4. 白蛋白水平(n = 80)

	试验组 (n = 40)	对照组 (n = 40)	P
POD 1			0.740 ^l
Mean ± SD	36.01 ± 3.462	35.64 ± 4.240	
POD 3			0.008 ^l
Mean ± SD	34.45 ± 3.208	32.46 ± 3.319	
POD 7			0.011 [†]
Mean ± SD	36.00 ± 3.908	33.88 ± 3.331	

注: [†]t 检验(t test); ^l秩和检验(Wilcoxon rank sum test); Mean ± SD, 均数±标准差。

4. 讨论

胃癌微创治疗技术迭代更新近百年, 已到达了一个新的高度。尽管腹腔镜手术已逐渐成为胃癌手术的主流选择, 但仍会对患者造成不小的损伤, 引起代谢、循环、免疫功能等紊乱。麻醉、手术创伤等使患者术后处于高应激状态, 机体分解代谢增强、亢进, 会引起严重的负氮平衡。加之胃癌患者营养风险高, 更加导致了术后营养不良的高发生率。而长期的营养供给不足会导致患者术后并发症发生率和死亡率的升高[14]。关于营养支持的主流观点也在数十年间不断发展, 期间发生了较大的变化, 现如今是“应用全营养支持, 首选肠内营养, 必要时肠内与肠外营养联合应用”, 这一理念已得到国内外广泛认同。相对于肠内营养, 术后过早、过多补充肠外营养会造成患者代谢失衡、内环境紊乱、胃肠功能障碍。而肠内营养可以通过促进头-迷走神经反射促进胃肠动力, 增强机体免疫功能、降低手术部位及肠源性感染的发生[15]。

胃癌患者术后常出现消化系统功能紊乱, 而早期肠内营养支持可以促进胃肠功能的恢复。已有研究证明, 患者胃术后 12 h 内可以耐受肠内营养支持[16], 这为本研究的进食时间提供了理论依据。根据试

验结果, 试验组患者术后首次排气、排便时间均显著短于对照组, 这意味着试验组患者胃肠功能恢复更快。肠内营养与消化道接触可以促进肠道蠕动, 增加胃肠道黏膜血流、促进胃肠激素分泌[17], 从而改善胃肠动力学紊乱。白蛋白是机体重要的营养物质, 可以反映患者的营养状态, 胃癌患者术后应激状态下分解代谢亢进, 白蛋白合成不足、消耗过多, 术后易发生低蛋白血症, 严重影响营养状态和免疫功能。另有研究认为, 白蛋白降低是胃肠道手术部位感染的独立危险因素[18], 并且会影响患者术后恢复及远期预后[19]。结果显示试验组患者术后白蛋白恢复情况要优于对照组, 因此我们认为早期肠内营养能在改善患者营养、免疫状态等方面能起到作用。

肠道存在大量正常菌群, 其参与了机体代谢与免疫功能组成, 术后长时间禁食会引起肠粘膜缺血缺氧、屏障功能受损、渗透性大幅增加, 继而细菌、内毒素等会从肠腔进入循环系统出现菌群失调、移位, 导致炎症反应失衡、免疫功能异常、肠源性感染等, 严重者会出现多器官功能障碍综合征(MODS, Multiple Organ Dysfunction Syndrome), 尤其是在危重症患者中, 更易出现这种情况[20]。肠粘膜的增殖、修复需与食物直接接触, 肠内营养对肠粘膜具有滋养作用, 可以促进黏膜生长、改善肠粘膜对缺血的耐受力, 从而保护患者肠粘膜屏障, 预防肠道菌群失调, 保护肠道微生态[21], 进而影响患者恢复过程乃至远期预后。因此术后早期给予少量肠内营养不仅可以保障营养支持, 还可以保护肠道结构与功能的完整性。另外, 麻醉、手术创伤等应激会通过刺激交感神经系统、垂体-下丘脑-肾上腺轴引起机体胰岛素抵抗, 继而出现糖脂等代谢紊乱, 影响患者恢复。术后早期肠内营养还可以减少胰岛素抵抗的发生, 改善机体代谢状况[22]。

部分患者接受术后早期肠内营养会出现一些消化道不良症状如恶心、腹胀、腹泻等, 根据本研究观察结果, 试验组患者腹胀发生率稍高于对照组, 但未见统计学差异。我们考虑关于这些消化道不良反应可以通过调节输入肠内营养液的速度、温度、单次剂量等来缓解改善, 因此我们认为出现不良反应不是使用肠内营养的禁忌。

5. 结论

结合试验结果, 术后早期肠内营养可以促进胃肠功能恢复, 改善营养及免疫状态, 且患者不良反应发生率未见明显升高, 因此我们认为肠内营养制剂应用于胃癌患者术后早期恢复过程中是安全有效的, 能够改善胃癌患者术后近期临床结局。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Liu, S., Feng, F., Xu, G., Liu, Z., Tian, Y., Guo, M., et al. (2016) Clinicopathological Features and Prognosis of Gastric Cancer in Young Patients. *BMC Cancer*, **16**, 478. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2489-5>
- [3] 郑智, 张军. 早期胃癌治疗方式选择的探讨[J]. 国际外科学杂志, 2019, 46(12): 801-804.
- [4] 臧潞, 马君俊, 郑民华. 腹腔镜胃癌手术热点问题的再思考[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(8): 841-846.
- [5] Han, W.X., Chen, Z.M., Wei, Z.J. and Xu, A.M. (2016) Preoperative Pre-Albumin Predicts Prognosis of Patients after Gastrectomy for Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction. *World Journal of Surgical Oncology*, **14**, 279. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1035-x>
- [6] Kehlet, H. (1997) Multimodal Approach to Control Postoperative Pathophysiology and Rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia*, **78**, 606-617. <https://doi.org/10.1093/bja/78.5.606>
- [7] Sasako, M., Sano, T., Yamamoto, S., Kurokawa, Y., Nashimoto, A., Kurita, A., et al. (2008) D2 Lymphadenectomy Alone or with Para-Aortic Nodal Dissection for Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*, **359**, 453-462. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707035>
- [8] Boelens, P.G., Heesakkers, F.F., Luyer, M.D., van Barneveld, K.W., de Hingh, I.H., Nieuwenhuijzen, G.A., et al.

- (2014) Reduction of Postoperative Ileus by Early Enteral Nutrition in Patients Undergoing Major Rectal Surgery: Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Annals of Surgery*, **259**, 649-655. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000288>
- [9] Lewis, S.J., Andersen, H.K. and Thomas, S. (2009) Early Enteral Nutrition within 24 h of Intestinal Surgery versus Later Commencement of Feeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **13**, 569-575. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0592-x>
- [10] 米磊, 仲蓓, 张佃良, 周岩冰, 王东升. 胃癌患者术后早期肠内营养对临床结局的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(5): 464-467.
- [11] Wang, J., Zhao, J., Zhang, Y. and Liu, C. (2018) Early Enteral Nutrition and Total Parenteral Nutrition on the Nutritional Status and Blood Glucose in Patients with Gastric Cancer Complicated with Diabetes Mellitus after Radical Gastrectomy. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 321-327. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6168>
- [12] Clavien, P.A., Barkun, J., de Oliveira, M.L., et al. (2009) The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Annals of Surgery*, **250**, 187-196. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>
- [13] Jens, K., Højgaard, R.H., Ole, H., et al. (2003) Nutritional Risk Screening (NRS 2002): A New Method Based on an Analysis of Controlled Clinical Trials. *Clinical Nutrition*, **22**, 321-336. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(02\)00214-5](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(02)00214-5)
- [14] 曾深, 卞晓洁, 葛卫红. 肠内营养支持在胃癌胃切除手术围手术期的应用[J]. 药学与临床研究, 2016(1): 33-38.
- [15] Cook, D. and Arabi, Y. (2014) The Route of Early Nutrition in Critical Illness. *New England Journal of Medicine*, **371**, 1748-1749. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1411474>
- [16] Braga, M., Gianotti, L., Gentilini, O., Liotta, S. and Di Carlo, V. (2002) Feeding the Gut Early after Digestive Surgery: Results of a Nine-Year Experience. *Clinical Nutrition*, **21**, 59-65. <https://doi.org/10.1054/clnu.2001.0504>
- [17] 于志娟, 朱雪娟, 段善州, 朱蓉英, 桑永华, 李雯, 等. 肠内营养与肠外营养对食管癌术后患者肝肾功能及胃肠功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(18): 4518-4519.
- [18] 闫永芳, 冯新献, 徐志霞, 张良玉, 陈璟. 胃癌患者不同根治术后感染与创伤应激指标变化分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(17): 4017-4019.
- [19] Lu, J., Xu, B.B., Zheng, Z.F., Xie, J.W., Wang, J.B., Lin, J.X., et al. (2019) CRP/Prealbumin, a Novel Inflammatory Index for Predicting Recurrence after Radical Resection in Gastric Cancer Patients: Post Hoc Analysis of a Randomized Phase III Trial. *Gastric Cancer*, **22**, 536-545. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0892-0>
- [20] 黎介寿. 首选肠内营养的合理性[J]. 肠外与肠内营养, 2013, 20(6): 321-323.
- [21] 黎介寿. 胃肠手术围手术期处理理念的更新与完善[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(7): 631-634.
- [22] Wang, Z.G., Wang, Q., Wang, W.J. and Qin, H.L. (2010) Randomized Clinical Trial to Compare the Effects of Preoperative Oral Carbohydrate versus Placebo on Insulin Resistance after Colorectal Surgery. *British Journal of Surgery*, **97**, 317-327. <https://doi.org/10.1002/bjs.6963>