

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-04-009

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

谷氨酰胺联合益生菌强化肠内营养对食管癌化疗患者的影响^①

徐晓萌^②, 张盼盼, 宋佳, 原翔

(河南科技大学第一附属医院肿瘤内科, 河南 洛阳 471000)

摘要 目的:探讨益生菌联合谷氨酰胺强化肠内营养对食管癌化疗患者的影响。方法:选取食管癌化疗患者103例,按照随机数字表法分成两组,对照组51例给予益生菌强化肠内营养,观察组52例给予益生菌联合谷氨酰胺强化肠内营养,对比两组T淋巴细胞亚群、外周血中免疫细胞标志物表达量、肠黏膜屏障功能。结果:干预后,观察组T淋巴细胞亚群CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺,T淋巴细胞表面抑制性受体D(NKG2D),二胺氧化酶(DAO)水平高于对照组,CD8⁺、T淋巴细胞表面抑制性受体A(NKG2A)、D-乳酸(D-Lac)水平低于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:益生菌联合谷氨酰胺强化肠内营养能够有效改善食管癌化疗患者免疫功能,保护肠黏膜屏障。

关键词: 益生菌;食管癌;谷氨酰胺;T淋巴细胞亚群;外周血中免疫细胞;肠黏膜屏障

中图分类号:R735.1

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)04-0052-05

Effects of glutamine combined with probiotics fortifying enteral nutrition on patients with esophageal cancer undergoing chemotherapy^①

XU Xiaomeng^②, ZHANG Panpan, SONG Jia, YUAN Xiang

(Dept. of Oncology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of probiotics combined with glutamine enhancing enteral nutrition on patients with esophageal cancer undergoing chemotherapy. Methods: 103 patients with esophageal cancer undergoing chemotherapy were randomized into two groups. 51 patients in the control group were administered with probiotics and 52 patients in the observation group were given probiotics combined with glutamine. T lymphocyte subsets, expression levels of immune cell markers in peripheral blood and intestinal mucosal barrier function were compared between the two groups. Results: After intervention, levels of diamine oxidase(DAO) and natural killer cell group 2D(NKG2D) of T lymphocyte surface inhibitory receptor D, and CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ of T lymphocyte subsets in the observation group were higher than those in the control group. The levels of D-lactic acid(D-Lac) and T lymphocyte surface

① 基金项目:河南省科技攻关计划(社会发展领域)项目(202102310023)。

② 第一作者简介:徐晓萌,本科,护师,研究方向为临床护理。E-mail:uifudifusa@163.com。

inhibitory receptor A (NKG2A) and CD8⁺ were lower than those of the control group, which were of statistical differences ($P < 0.05$). Conclusion: Probiotics combined with glutamine enhancing enteral nutrition can effectively improve immune function and protect intestinal mucosal barrier function in patients with esophageal cancer undergoing chemotherapy.

Keywords: probiotics; esophageal cancer; glutamine; T lymphocyte subsets; immune cell in peripheral blood; intestinal mucosal barrier

食管癌主要起源于食管柱状上皮和鳞状上皮,是一种常见的上消化道恶性肿瘤,主要表现为进行性吞咽困难^[1]。食管癌治疗手段较多,包括经内镜治疗、手术、放疗、化疗等,其中化疗短期效果显著,多应用于无法进行放疗或手术的晚期食管癌患者。食管癌患者受疾病影响,营养物质的摄入量较正常人低,同时化疗可能会引起恶心、呕吐、腹泻等消化道不良反应,导致此类患者机体营养水平低,甚至因此加重患者免疫功能低下和机体炎症反应状态异常,不利于患者恢复^[2]。相关研究报告指出,高效的营养支持干预对改善食管癌放疗患者免疫营养状态具有积极影响,但对食管癌化疗患者的营养支持方案却存在诸多争议^[3]。临床实践证明,虽然常规肠内营养支持干预能够改善患者营养状态,但仍存在营养物质不充分现象^[4]。目前,临床多在常规肠内营养支持的基础上添加益生菌,益生菌是一类能够发挥对肠道有益作用的微生物总称,具有改善患者肠道内环境的作用,有利于患者吸收营养物质,但效果仍难以达到预期水平。谷氨酰胺是人体内一种非基本氨基酸,有利于食管癌患者对营养物质的摄取和吸收^[5]。基于此,本研究采用益生菌联合谷氨酰胺强化肠内营养干预,对比分析两种营养支持模式对食管癌化疗患者T淋巴细胞亚群、外周血中免疫细胞标志物表达量、肠黏膜屏障功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年3月河南科技大学第一附属医院收治的食管癌化疗患者103例,按照随机数字表法分成两组。对照组51例,男30例,女21例;年龄48~68岁,平均(57.5±4.7)岁。观察组52例,男30例,女22例;年龄47~69岁,平均

(58.0±4.9)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经河南科技大学第一附属医院医学伦理委员会审核。

纳入标准:①符合食管癌诊断标准^[6]。②均接受相同化疗方案。③依从性好。④患者及家属签订书面同意书。

排除标准:①伴有严重肝肾功能损害。②合并精神类疾病。③合并免疫系统疾病。④合并其他类型肿瘤。

1.2 方法

两组均给予常规肠内营养支持,医护人员向患者及其家属解释营养支持的作用和必要性,评估患者状态,检查患者鼻腔情况,无异常后常规经鼻放置十二指肠营养管,给予患者肠内营养混悬液[纽迪希亚制药(无锡)有限公司,国药准字:H20030011],泵入,速度100~125 ml/h,总剂量根据患者个体年龄、性别、体重、身高进行具体计算,3次/d。对照组采用双歧杆菌三联活菌胶囊(上海信谊药厂有限公司,国药准字:S10950032),将630 mg双歧杆菌三联活菌胶囊添加至肠内营养混悬液,输注速度同上。观察组加用谷氨酰胺颗粒(成都力思特制药股份有限公司,国药准字:H20040245),前3 d将5 g谷氨酰胺颗粒添加至肠内营养混悬液输注,之后增加至10 g,输注速度同上。两组均持续干预1个月。

1.3 评估标准

①T淋巴细胞亚群:干预前后采集患者晨间空腹静脉血,采用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。②外周血中免疫细胞标志物表达量:干预前后采集患者晨间空腹静脉血,采用免疫组织化学法检测患者T淋巴细胞表面活化性受体D(NKG2D)、T淋巴细胞表面抑制性受体A(NKG2A)水平。③肠黏膜屏障功能:干预前后采集患者晨间空腹静脉血,采用酶学分光光度法检

测 D-乳酸(D-Lac)、二胺氧化酶(DAO)水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件分析数据,计数资料以 n 、% 表示,用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T 淋巴细胞亚群

干预后,观察组 $CD8^+$ 水平低于对照组, $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	51	31.68±3.13	35.42±3.16*	30.88±2.80	27.07±2.66*	1.09±0.22	1.35±0.25*
观察组	52	31.49±3.09	42.33±3.26*	30.77±2.77	22.55±2.22*	1.13±0.23	1.77±0.28*
t		0.3100	10.9200	0.2004	9.3701	0.9017	8.0248
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与干预前比较,* $P < 0.05$

2.2 外周血中免疫细胞标志物表达量

干预后,观察组 NKG2A 水平低于对照组,

NKG2D 水平高于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组外周血中免疫细胞标志物表达量比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	NKG2A		NKG2D	
		干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	51	9.85±1.22	7.36±1.17*	82.78±3.43	85.33±3.28*
观察组	52	9.98±1.16	5.20±1.08*	82.97±3.29	89.54±3.51*
t		0.5543	9.7385	0.2869	6.2866
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与干预前比较,* $P < 0.05$

2.3 肠黏膜屏障功能

干预后,观察组 D-Lac 水平低于对照组,DAO 水

平高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组肠黏膜屏障功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-Lac(mmol/L)		DAO(mg/ml)	
		干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	51	3.19±0.56	2.28±0.42*	90.55±9.85	110.80±9.21*
观察组	52	3.13±0.52	1.79±0.36*	89.93±9.74	125.68±9.40*
t		0.5636	6.3613	0.3212	8.1131
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与干预前比较,* $P < 0.05$

3 讨论

目前,对于食管癌病因尚未完全明确,多认为与饮酒、吸烟、微量元素缺乏、亚硝酸盐摄入过量、感染、遗传等因素有关^[7-8]。该病患者存在不同程度的进食困难、营养状态减退,受化疗影响还可能出现恶心、呕吐、食欲缺乏等症状,进一步影响患者营养状态,导致机体免疫功能低下,不利于患者恢复^[9-10]。常规肠内营养支持干预能够为患者机体代谢提供基础营养成分,同时有利于保护患者胃肠黏膜屏障功能,但该方法对免疫应答、炎症反应等方面的调控作用并不明显^[4]。而强化肠内营养干预是指在传统肠内营养基础上添加益生菌、谷氨酰胺等成分,益生菌具有平衡肠道菌群、改善肠道健康状态的作用。魏玲等^[11]研究指出,谷氨酰胺缺乏可导致机体多种生理活动受到影响。因此,考虑采用益生菌联合谷氨酰胺强化肠内营养对食管癌化疗患者进行干预,或许能够进一步改善患者肠黏膜屏障功能和免疫功能。

化疗是食管癌患者重要的治疗方式,虽能够大量杀伤肿瘤细胞,但同时也会对患者机体正常细胞造成破坏,导致患者胃肠道菌群平衡紊乱,暴发炎症反应,改变患者机体免疫功能^[12]。CD4⁺具有介导人体内细胞免疫应答的作用,CD8⁺具有特异性杀伤作用,二者共同参与机体的免疫功能,其平衡被打破可造成免疫功能紊乱^[13]。NKG2A、NKG2D均为T细胞表面所表达的抑制性受体和活化性受体,参与肿瘤免疫调节机制,能够通过调控CD8⁺活性特异性杀伤肿瘤细胞。本研究结果显示,观察组干预后,NKG2D、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组,NKG2A、CD8⁺水平均低于对照组,提示益生菌联合谷氨酰胺强化肠内营养干预能够有效改善患者免疫功能。常规肠内营养支持能够帮助患者补充营养物质,提高机体内免疫细胞营养供给水平,从而维持正常免疫功能,但食管癌患者机体消耗较重,常规肠内营养支持所提供的营养成分难以有效吸收和利用。而将益生菌加入营养底物后,在益生菌作用下不仅能够促进肠道内菌群恢复平衡状态,提高肠道对营养物质的吸收效果,同时还能够刺激肠道免疫因子分泌,改善患者免疫功能。增加谷氨酰胺强化肠内

营养干预是人体含量最丰富的游离氨基酸,具有抑制免疫抑制性物质合成的作用,从而进一步改善患者免疫功能。

食管癌患者受疾病和化疗影响,易引发机体应激反应和炎性反应,造成肠道菌群移位,导致肠道黏膜屏障功能受损,影响营养物质的吸收,不利于患者恢复^[14]。本研究结果显示,干预后,观察组D-Lac水平低于对照组,DAO水平高于对照组,提示益生菌联合谷氨酰胺强化肠内营养干预能够有效保护患者肠道黏膜屏障功能。常规肠内营养支持能够通过补充营养物质促进肠道黏膜修复,在营养底物中添加益生菌后,能够抑制患者肠道内病原菌增殖,补充肠道内缺乏的微生物,促进肠道菌群恢复平衡状态,提高肠道黏膜屏障功能。在营养底物中添加谷氨酰胺能够调节黏膜细胞蛋白质、核酸的合成代谢状态,稳定肠道黏膜细胞结构,促进肠道黏膜细胞再生,发挥肠道黏膜屏障功能保护作用。

综上所述,益生菌联合谷氨酰胺强化肠内营养干预对食管癌化疗患者效果明显,能够保护肠道黏膜屏障功能,改善患者免疫功能。

参考文献:

- [1] 杨欢,孙宛怡,王建炳,等.中国食管癌病因学、筛查及早期诊断研究进展[J].肿瘤防治研究,2022,49(3):169-175.
- [2] 薛志芳,武雪亮,王丽,等.全程精细化营养管理对老年食管癌同步放疗患者营养状况、免疫功能及生活质量的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(6):1331-1334.
- [3] DO Ğİ AN AKAGÜNDÜZ D, TÜRKER P F. Nutritional support in older patients with esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy[J]. Nutr Cancer, 2022, 74(10):3634-3639.
- [4] 邹晓影,杨长婷,姜桂春.免疫性肠内营养支持对食管癌化疗患者临床疗效及生活质量的影响[J].现代肿瘤医学,2021,29(4):595-599.
- [5] 蔡琼,符敏,陈立智.谷氨酰胺强化肠内营养支持应用于老年直肠癌术后患者的临床效果观察[J].结直肠肛门外科,2021,27(4):338-342.
- [6] 国家消化内镜专业质控中心,国家消化系疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,等.中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019年,

- 新乡)[J].中华消化内镜杂志,2019,36(11):793-801.
- [7] ZHAO F, SU J F, LUN S M, et al. Association between polymorphisms in the CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 genes, and smoking, alcohol and upper digestive tract carcinomas in a high-incidence area of Northern China[J]. *Oncol Lett*, 2019,18(2):1267-1277.
- [8] 许若焯,李冬斌,张旭,等.食管癌致病因素及对预后影响的研究进展[J].河北医药,2022,44(10):1556-1560,1565.
- [9] WANG X, CHEN X W, LIU Y Y, et al. CSMD1 suppresses cancer progression by inhibiting proliferation, epithelial-mesenchymal transition, chemotherapy-resistance and inducing immunosuppression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2022,417(2):113220.
- [10] 安倩,张莹.延续干预联合家庭肠内营养支持对食管癌手术患者营养指标、免疫功能、希望水平及生活质量的影响[J].癌症进展,2023,21(4):454-457.
- [11] 魏玲,娄健.益生菌联合谷氨酰胺强化肠内营养在老年创伤性骨折中的应用[J].中国老年学杂志,2020,40(4):820-823.
- [12] 赵建兰,王瑞景,程慧.基于自评-主观全面量表的个体化营养干预对妇科肿瘤术后化疗患者营养状态及免疫功能的影响[J].癌症进展,2023,21(2):169-172.
- [13] 张辅君,龚容.动态监测食管癌患者手术及化疗前后T淋巴细胞亚群及NK细胞水平变化的意义[J].昆明医科大学学报,2021,42(9):46-50.
- [14] 张江浩,万里新,尚付梅,等.高通量测序技术分析化疗对食管癌患者肠道菌群的影响及其与化疗效果的关系[J].中国医药,2023,18(4):536-541.
- [收稿日期:2022-12-01]
[责任编辑:桂根浩 英文编辑:阳雨君]