

文章编号:0253-3626(2003)01-0072-03

脂肪乳剂对食管癌术后细胞因子和免疫功能的影响

高宗炜¹, 李良彬², 王淑军³, 姜达志¹

(1. 山东省临沂市人民医院胸外科, 山东 276003; 2. 重庆医科大学临床学院胸外科, 重庆 400016; 3. 山东省沂南县人民医院外一科, 山东 276000)

【摘要】目的:本研究探讨脂肪乳剂对食管癌术后炎症反应和免疫功能的影响。方法:采用前瞻性、随机、对照设计,将 33 例食管癌切除术病人随机分成 2 组,A 组(15 例)为对照组接受不含脂肪乳剂的肠外营养,B 组(18 例)接受含有脂肪乳剂的肠外营养。2 组病人的一般临床情况、非蛋白热量分布一致。分别于术前术后不同时段测定血清中 IL-6、IL-10 浓度、T 细胞亚群和 NK 细胞活性。结果:术后 1、3 天两组血清 IL-6 水平均显著升高,且 B 组显著高于 A 组。血清 IL-10 与 IL-6 变化相似。术后 3 天血清 IL-6 浓度与 IL-10 浓度显著正相关。术后血清 IL-6/IL-10 比值显著升高,术后 7 天 B 组显著高于 A 组。术后 CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞活性均显著降低,术后 10 天 B 组 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著低于 A 组。术后 3 天 CD4⁺/CD8⁺ 比值与术后 1 天 IL-6 水平显著正相关。结论:高应激病人输注脂肪乳剂能增加细胞因子产生并促进免疫抑制。

【关键词】食管癌切除术;高炎症反应;细胞免疫;脂肪乳剂

【中国图书分类法分类号】R459.3

【文献标识码】A

【收稿日期】2002-03-21

Effects of soybean oil emulsion on cytokines and immune function after esophagectomy

GAO Zongwei, et al

(Department of Thoracic Surgery, Linyi People's Hospital)

【Abstract】 Objective: The purpose of this randomized, controlled, clinical study was to investigate the effects of soybean oil emulsion on inflammatory response and immune function after surgery for esophageal cancer. Methods: Patients who underwent esophagectomy were divided into two groups. Group A (n = 15), the control group, received fat-free parenteral nutrition (PN). Group B (n = 18) received PN with soybean oil emulsion. There was no significant difference between the two groups in regard to clinical backgrounds or non-protein calorie. Results: In both groups, the serum levels of IL-6 were significantly higher on the first and third postoperative days. IL-6 levels in group B, however, were significantly higher than in group A. The serum concentration of IL-10 showed a trend similar to that of IL-6. Serum IL-6 showed a significant positive correlation with IL-10 on the 3rd day after the operation. The ratio of IL-6 to IL-10 increased after the operation in both groups, and significant differences were observed between the two groups. CD4⁺/CD8⁺ and NK cell activity significantly decreased postoperatively. Also, between group A and B there were statistically significant differences in CD4⁺/CD8⁺. Suppression of cellular immunity correlated significantly with serum IL-6, and was preceded by a rise in serum IL-6. Conclusion: Perioperative PN with excessive levels of soybean oil emulsion after a severely stressful operation has been shown to increase the production of inflammatory cytokines and promote immunosuppression.

【Key words】 Esophagectomy; Hyperinflammatory response; Cell-mediated immunity; Soybean oil emulsion

食管癌切除产生的高应激反应,足以引起术后的免疫抑制,而后者增加手术后的感染率和死亡率^[1]。随着临床肠外营养的广泛开展,脂肪乳剂对免疫系统的影响日益受到重视。本研究探讨脂肪乳剂对食管癌术后炎症反应和免疫功能的影响,为改

善高应激病人的临床预后提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 临床资料

33 例食管癌病人,男 29 例,女 4 例,平均年龄 54 岁(32~74 岁)。病人诊断经病理证实,行开胸食管癌切除、胃代食管吻合术,并要求:①术前肝肾功能正常;②无内分泌及代

作者介绍:高宗炜(1970-),男,硕士,主治医师,主要研究方向:肺及食管外科。

谢性疾病;③术前及术后 1 周均未接受放疗、化疗及免疫治疗;④术后无并发症。

病人随机分成:A 组(15 例,对照组),接受不含脂肪乳的肠外营养;B 组(18 例,实验组),接受含有脂肪乳的肠外营养。术后第 1 日开始营养支持,时间 1 周。表 1 示两组病人的非蛋白热量、热/氮比值无显著差异($P < 0.05$)。

表 1 营养支持热量分布

热量分布	A 组	B 组
糖类(g/kg/d)	8.33 ± 1.47	6.25 ± 1.27
脂肪(g/kg/d)	0	1.25 ± 0.24
氮源物质(g/kg/d)	0.23 ± 0.04	0.21 ± 0.06
非蛋白热量(cal/kg/d)	36.12 ± 8.36	37.31 ± 7.43
热/氮比值	153 ± 31	164 ± 37

1.2 检测指标和方法

分别于术前(D_0)及术后 1、3、7、10 天(D_1 、 D_3 、 D_7 、 D_{10})采集空腹静脉血置冰箱待检。主要试剂有人 IL-6 和 IL-10ELISA 试剂盒(ADI & ALexis 公司)等。细胞因子测定采用 ELISA 双抗夹心法;T 细胞亚群采用 SPA 花环法;NK 细胞活性采用 MMT 法。

1.3 统计学处理

计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 一般情况

两组病人的年龄、性别、体重、手术时间和输血量均无显著差异($P > 0.05$)。

2.2 血清 IL-6 和 IL-10

血清 IL-6 水平术后明显升高,术后 1 天升至最高峰,较术前有非常显著性差异($P < 0.01$) (表 2)。术后 3、7 天 B 组 IL-6 水平显著高于 A 组($P < 0.05$)。

血清 IL-10 与 IL-6 变化相似。术后两组病人均显著升高,术后第 1 天升至最高峰,较术前有非常显著差异($P < 0.01$)。术后 3 天 B 组 IL-10 水平亦显著高于 A 组($P < 0.05$)。

血清 IL-6/IL-10 比值术后均升高。术后第 7 天 B 组显著高于 A 组($P < 0.05$)。术后第 3 天血清 IL-6/IL-10 浓度与 IL-10 浓度呈显著正相关($r = 0.31, P < 0.05$)。

表 2 血清 IL-6 和 IL-10 变化

	A 组	B 组
IL-6(pg/ml)		
D_0	3.41 ± 0.52	5.23 ± 1.38
D_1	389.82 ± 115.53*	412.13 ± 136.36*
D_3	121.21 ± 53.56 [^]	145.54 ± 65.91* [^]
D_7	33.17 ± 14.61	46.22 ± 38.74 [^]
IL-10(pg/ml)		
D_0	2.43 ± 0.64	4.12 ± 1.19
D_1	124.21 ± 36.86*	142.20 ± 50.21*
D_3	78.24 ± 23.66*	90.31 ± 26.52* [^]
D_7	25.61 ± 2.53	23.45 ± 6.52
IL-6/IL-10		
D_0	1.41 ± 0.62	1.26 ± 0.13
D_1	3.14 ± 0.31	2.90 ± 0.89
D_3	1.54 ± 0.28	1.61 ± 0.76
D_7	1.32 ± 0.61	1.97 ± 0.49 [^]

与 D_0 比较 $P < 0.01$,[^]与 A 比较 $P < 0.05$

2.3 T 细胞亚群和 NK 细胞活性

术后 3 天两组 CD_4^+/CD_8^+ 、NK 细胞活性均显著降低($P < 0.01$) (表 3),术后 10 天 B 组 CD_4^+/CD_8^+ 显著低于 A 组($P < 0.05$)。

表 3 细胞免疫功能变化

	A 组	B 组
CD_4^+/CD_8^+		
D_0	1.23 ± 0.13	1.17 ± 0.15
D_3	0.76 ± 0.08*	0.76 ± 0.12*
D_{10}	1.10 ± 0.11	0.95 ± 0.12 [^]
NK(%)		
D_0	36.78 ± 8.26	38.12 ± 9.23
D_3	34.26 ± 11.20*	35.48 ± 6.57*
D_{10}	40.28 ± 8.74	39.43 ± 5.49

与 D_0 比较 $P < 0.01$,[^]与 A 比较 $P < 0.05$

2.4 IL-6 与 CD_4^+/CD_8^+ 的相关性

术后 3 天 CD_4^+/CD_8^+ 比值与术后 1 天血清 IL-6 浓度呈显著正相关($r = 0.42, P < 0.05$),本组数值为合并两组实验数据。

3 讨论

目前公认宿主的 T 淋巴细胞是免疫监视系统的主要功能细胞。T 细胞亚群 CD_4^+/CD_8^+ 比值是决定机体免疫功能的中心环节。据临床实验观察,按 T 细胞亚群和 NK 细胞活性评估的食管癌病人细胞免疫功能,在输注脂肪乳的实验组与对照组间

比较无统计学意义,但含脂肪乳剂的 PN 可明显减少 CD_4^+ / CD_8^+ 比值,说明食管癌根治术后输注脂肪乳剂可增强免疫抑制。

细胞因子在应激诱导的免疫抑制中起重要作用。IL-6 是一种表示外科创伤的高炎症状态和急性期反应的敏感指标^[2]。有人认为 IL-6 要比其他急性期反应蛋白升高得早。本研究发现血清 IL-6 水平术后明显升高,而输注脂肪乳的实验组显著高于对照组。本实验中的血清 IL-6 水平反映了手术创伤的严重程度,很明显食管癌术后高炎症反应经脂肪乳治疗后进一步加重。尽管这些 IL-6 抗炎作用足以对抗术后早期的高炎症反应,但这种长时间、高强度的对抗性调节的最终结果是免疫抑制^[1]。本研究还发现,术后 3 天的 CD_4^+ / CD_8^+ 比值与术后 1 天的 IL-6 水平显著相关。说明细胞介导的免疫功能相对较晚才受到影响,需在术后早期的炎症反应过后才能检测到。

本实验还发现,血清 IL-10 术后两组均显著升高,术后第 3 天输注脂肪乳的实验组显著高于对照组。IL-10 可消除机体的高炎症反应,也可通过抑制 TH_1 细胞下调免疫活性,因此 IL-10 被认为是一种免疫抑制细胞因子^[3]。本实验 IL-10 升高可解释食管癌术后病人对某些病原体的易感性。在本实验中,脂肪乳组的 IL-6/IL-10 长时间的高比值表明脂肪乳可促进机体释放亲炎性细胞因子,而不是减少抗炎性细胞因子产生;而且,IL-6 和 IL-10 的高度相关性提示,抑制机体炎症反应可减少抗炎性细胞因子产生。总之,高炎症反应可促进机体的免疫抑制。

目前国内市场上的脂肪乳剂仅来自大豆油,其

亚油酸含量占 54%。已知 n-6 系列脂肪酸-亚油酸,是花生四烯酸的前体物质。动物实验表明,花生四烯酸分解产生的前列环素(PGE_2)可提高机体炎症反应并促进免疫抑制^[4]。本临床研究亦有类似的发现,高应激病人输注含大剂量亚油酸的脂肪乳剂能增加细胞因子产生、促进免疫抑制。最近有研究发现经口或经肠补充二十碳五烯酸(EPA)能显著降低血清 IL-6 水平,减轻术后免疫抑制^[5]。有必要对此进行更深入的研究,以改善高应激病人的免疫功能。

参 考 文 献

- [1] Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, et al. Changes in immune function following surgery for esophageal carcinoma[J]. Nutrition, 1999; 15(10): 760-766.
- [2] Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery[J]. Surgery, 1992; 111(2): 201-209.
- [3] Klava A, Windsor ACJ, Farmery SM, et al. Interleukin-10. A role in the development of postoperative immunosuppression[J]. Arch Surg, 1997; 132(4): 425-429.
- [4] Surette ME, Whelan J, Lu G, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids modify Syrian hamster platelet and macrophage phospholipid fatty acyl composition and eicosanoid synthesis: controlled study[J]. Biochim Biophys Acta, 1995; 1255(2): 185-191.
- [5] Furukawa K, Tashiro T, Yamamori H, et al. Effects of soybean oil emulsion and eicosapentaenoic acid on stress response and immune function after a severely stressful operation[J]. Ann Surg, 1999; 229(2): 255-261.