

# 肠内免疫微生态营养联合 $\omega$ -3鱼油脂肪乳用于肝细胞癌切除术后的临床观察<sup>Δ</sup>

张明<sup>1\*</sup>, 颜华英<sup>1</sup>, 徐东平<sup>1</sup>, 王晶晶<sup>1</sup>, 张立成<sup>2</sup>, 齐玉梅<sup>1</sup> (1. 天津市第三中心医院营养科, 天津 300170; 2. 天津市第三中心医院胃肠肛肠外科, 天津 300170)

中图分类号 R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)08-0961-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.08.12



**摘要** **目的** 研究肠内免疫微生态营养联合 $\omega$ -3鱼油脂肪乳对肝细胞癌切除患者术后恢复、免疫功能、肝功能及炎症水平的影响,以及用药的安全性。**方法** 选取2020年6月—2023年12月我院收治的106例肝细胞癌患者,按随机数字表法分为对照组和研究组,每组各53例。所有患者行肝细胞癌切除术,术后对照组患者给予整蛋白型肠内营养液+强化肠内免疫微生态营养,研究组患者在对照组用药的基础上给予 $\omega$ -3鱼油脂肪乳注射液。比较两组患者的临床指标(术后排气、排便、下床活动及住院时间)、肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)、天冬氨酸转氨酶(AST)]、免疫功能指标(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、炎症因子指标[肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-8]、肠黏膜屏障指标[D-乳酸、肠道脂肪酸结合蛋白(I-FABP)],记录不良反应发生情况。**结果** 研究组患者的术后排气时间、术后排便时间、住院时间均显著短于对照组,下床活动时间显著长于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者的ALT、LDH、AST、CD8<sup>+</sup>、炎症因子、D-乳酸、I-FABP均显著低于同组治疗前,且研究组显著低于对照组( $P<0.05$ );两组患者的CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均显著高于同组治疗前,且研究组显著高于对照组( $P<0.05$ )。两组患者的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 肠内免疫微生态营养联合 $\omega$ -3鱼油脂肪乳能缩短肝细胞癌切除术后患者的康复时间,提高免疫功能,降低炎症反应,改善肝功能,且安全性较好。

**关键词** 肠内免疫微生态营养;  $\omega$ -3鱼油脂肪乳; 肝细胞癌; 免疫功能; 炎症因子

## Clinical observation of enteral immune microecological nutrition combined with $\omega$ -3 fish oil fat emulsion for postoperative hepatocellular carcinoma resection

ZHANG Ming<sup>1</sup>, YAN Huaying<sup>1</sup>, XU Dongping<sup>1</sup>, WANG Jingjing<sup>1</sup>, ZHANG Licheng<sup>2</sup>, QI Yumei<sup>1</sup> (1. Dept. of Nutrition, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China; 2. Dept. of Gastrointestinal and Anorectal Surgery, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To study the effects of enteral immune microecological nutrition combined with  $\omega$ -3 fish oil fat emulsion on postoperative recovery, immune function, liver function and inflammation level in patients with hepatocellular carcinoma resection, as well as the safety of the medication. **METHODS** A total of 106 patients with hepatocellular carcinoma admitted to our Hospital from June 2020 to December 2023 were selected and divided into control group and study group according to the random number table method, with 53 cases in each group. After undergoing hepatocellular carcinoma resection, control group was given Intacted protein enteral nutrition solution+Enhanced enteral immune microecological nutrition, and the study group was given  $\omega$ -3 fish oil fat emulsion injection based on the control group. The clinical indicators (postoperative exhaust time, defecation time, postoperative ambulation, and hospital stay), liver function indicators [alanine transaminase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate transaminase (AST)], immune function indexes (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), inflammatory factor indexes [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8], and indicators of intestinal mucosal barrier [D-lactic acid, intestinal fatty acid binding protein (I-FABP)] were compared between 2 groups, and the occurrence of ADR was recorded. **RESULTS** Compared with the control group, the postoperative exhaust time, postoperative defecation time, and hospital stay of the study group were shortened significantly, and postoperative ambulation increased significantly ( $P<0.05$ ). After treatment, ALT, LDH, AST, CD8<sup>+</sup>, inflammatory factors, D-lactic acid and I-FABP of 2 groups were significantly lower than before treatment, and the study group was significantly lower than the control group ( $P<0.05$ ); CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> of two groups were significantly higher than before treatment, and the study group was significantly higher than the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS** Enteral immune microecological nutrition combined with  $\omega$ -3 fish oil

<sup>Δ</sup>基金项目 天津市科学技术项目(No.2020BK162)

\* 第一作者 副主任医师。研究方向:临床营养。E-mail: zjx0113@sina.com

fat emulsion injection can shorten the recovery time of patients after hepatocellular carcinoma resection, improve immune function, reduce inflammatory response, and improve liver function with good safety.

**KEYWORDS** enteral immune microecological nutrition;  $\omega$ -3 fish oil fat emulsion; hepatocellular carcinoma; immune function; inflammatory factors

肝细胞癌是我国发病率最高的癌症之一。手术切除是肝细胞癌的治疗基石,但手术本身存在潜在的风险,且切除术后肝细胞癌的复发率和死亡率均较高<sup>[1]</sup>。由于大多数肝细胞癌患者同时患有肝硬化等基础疾病,使得手术后肝细胞的分解代谢反应增强、蛋白水解增加、免疫能力下降,这些因素共同增加了术后脓毒血症发生的风险,进而导致肝功能进一步恶化<sup>[2]</sup>。同时,潜在的肝脏疾病及营养不良会影响肝细胞癌切除术后的肝细胞再生,导致切除术后肝功能衰竭的发生风险增加<sup>[3]</sup>。因此,术后营养支持疗法对于接受肝细胞癌切除术的患者尤为重要,该疗法不仅可以降低患者切除术后肝细胞的分解代谢反应,改善蛋白质合成,还可以促进肝细胞再生<sup>[4]</sup>。

肠内免疫微生态营养包括谷氨酰胺、益生菌等微生态制剂,可通过调节肠道黏膜屏障来改善肝细胞癌切除术后患者的免疫状态<sup>[5]</sup>。 $\omega$ -3 鱼油脂肪乳的主要成分是二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸,该药主要用于肠内营养困难患者的机体能量补给<sup>[6]</sup>。近年来研究表明, $\omega$ -3 鱼油脂肪乳可以调节肝细胞癌患者的免疫功能,减轻炎症反应,并且可通过阻断过度的炎症反应来改善肝细胞癌切除术后患者的肝细胞再生<sup>[7]</sup>。基于此,本研究探讨了肠内免疫微生态营养联合  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳对肝细胞癌切除患者术后恢复、肝功能、免疫功能及炎症水平的影响以及用药的安全性,旨在为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)均符合《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》中肝细胞癌的诊断标准<sup>[8]</sup>;(2)经肝病灶穿刺活检,明确诊断为原发性肝细胞癌;(3)手术前未接受化疗或者放疗;(4)未发现有扩散或转移。

本研究的排除标准为:(1)伴有其他器官(如心、肺、脑、肾、脾等)严重疾病者;(2)合并免疫系统相关疾病(如炎症性肠病、多发性硬化症、银屑病、类风湿性关节炎和全身性红斑狼疮等)者;(3)肝细胞癌切除术后发生感染者;(4)近3个月内服用过免疫抑制剂或者相关药物者;(5)对本研究所用药物过敏者;(6)妊娠期或哺乳期妇女;(7)患有精神疾病不能自理者;(8)缺乏治疗依从性者。

### 1.2 样本量的计算

样本量的计算方法如下:参考文献以  $CD4^+/CD8^+$  为研究终点<sup>[9]</sup>;假设研究组比对照组更有效,治疗1周后

$CD4^+/CD8^+$ 多升高0.2;两组患者的比例为1:1;设常规 $\alpha$ 为0.05,统计效能为80%,假定临床人群  $CD4^+/CD8^+$ 标准差 $\sigma$ 为0.2;根据公式  $N=[(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2 \times 2\sigma^2]/(\mu_1-\mu_2)^2$ (式中, $Z_{\alpha/2}$ 、 $Z_{\beta}$ 分别表示显著性水平和检验功效对应的Z值, $\sigma$ 表示总体标准差, $\mu_1-\mu_2$ 表示两组间的差异),计算得到每组至少需要样本量各16,考虑到患者可能有10%的脱落率,最终确定每组样本量不少于18即可有足够的统计功效。

### 1.3 研究对象

选取2020年6月—2023年12月于我院就诊的106例肝细胞癌患者,按随机数字表法分为对照组(53例)和研究组(53例)。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,批准号为IRB2020-01-003。所有患者均签署了知情同意书。

### 1.4 治疗方法

所有患者行肝细胞癌切除术,术后建立空肠营养管路,进行肠内常规营养治疗。对照组患者于术后12 h采用肠内营养泵经患者鼻空肠营养管分次滴入温热生理盐水500 mL,若无胃肠反应,则术后24 h开始经患者鼻空肠营养管持续滴入1 kcal/mL 整蛋白型肠内营养液(粉剂)(规格320 g,国药准字HJ20170172,德国Milupa GmbH),同时给予强化肠内免疫微生态营养治疗{每500 mL 整蛋白型肠内营养液(1 kcal/mL)配比双歧杆菌活菌胶囊[规格0.35 g(含0.5亿活菌),国药准字S10960040,丽珠集团丽珠制药厂]1.4 g+L-谷氨酰胺颗粒(规格2.5 g,国药准字H20020054,重庆吉斯瑞制药有限公司)0.25 g}。研究组患者在对照组用药的基础上给予 $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液[规格100 mL:10 g(精制鱼油):1.2 g(卵磷脂),国药准字J20150040,奥地利Fresenius Kabi Austria GmbH]。两组患者均用药7 d。所有患者营养治疗期间除饮水外,不接受其他饮食。若患者出现腹胀等症状时,可通过减慢滴入速度、稀释营养液浓度、调节肠内外营养供给比例来改善患者的肠道耐受性。

### 1.5 观察指标

(1)临床指标,包括术后排气、排便、下床活动及住院时间;(2)肝功能指标,包括丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST);(3)免疫功能指标,包括  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ ;(4)炎症因子指标,包括肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis

factor- $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-8 水平;(5)肠黏膜屏障指标,包括 D-乳酸、肠道脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)水平;(6)不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,治疗前后比较采用配对  $t$  检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较

两组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

特征	对照组( $n=53$ )	研究组( $n=53$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ )/岁	65.53 $\pm$ 9.53	63.94 $\pm$ 10.22	0.828	0.409
性别/例			0.673	0.412
男性	33	37		
女性	20	16		
体重指数( $\bar{x} \pm s$ )/(kg/m <sup>2</sup> )	23.95 $\pm$ 6.32	24.53 $\pm$ 6.72	0.458	0.648
手术时间( $\bar{x} \pm s$ )/min	197.32 $\pm$ 38.59	205.43 $\pm$ 34.56	1.140	0.257
术中失血量( $\bar{x} \pm s$ )/mL	375.95 $\pm$ 74.45	344.94 $\pm$ 89.11	1.944	0.055
肝门阻断时间( $\bar{x} \pm s$ )/min	23.01 $\pm$ 4.32	23.58 $\pm$ 3.05	0.785	0.434
巴塞罗那分期/例			2.692	0.101
A 期	31	39		
B 期	22	14		
肿瘤直径( $\bar{x} \pm s$ )/cm	3.35 $\pm$ 0.87	3.49 $\pm$ 0.58	0.975	0.332

2.2 两组患者的临床指标比较

研究组患者的术后排气时间、术后排便时间、住院时间均显著短于对照组,下床活动时间显著长于对照组( $P<0.05$ )。结果见表 2。

表 2 两组患者的临床指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	术后排气时间/h	术后排便时间/h	下床活动时间/h	住院时间/d
对照组	53	51.94 $\pm$ 4.26	63.84 $\pm$ 7.71	15.53 $\pm$ 6.63	22.54 $\pm$ 4.40
研究组	53	41.75 $\pm$ 5.83 <sup>a</sup>	59.92 $\pm$ 8.52 <sup>a</sup>	21.94 $\pm$ 7.14 <sup>a</sup>	20.03 $\pm$ 5.84 <sup>a</sup>

a: 与对照组比较,  $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后的肝功能比较

治疗前,两组患者的肝功能比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者的 ALT、LDH、AST

均显著低于同组治疗前,且研究组显著低于对照组( $P<0.05$ )。结果见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的肝功能比较( $\bar{x} \pm s$ , U/L)

组别	$n$	ALT		LDH		AST	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	45.03 $\pm$ 5.03	37.42 $\pm$ 5.39 <sup>a</sup>	341.02 $\pm$ 67.34	302.95 $\pm$ 45.24 <sup>a</sup>	54.04 $\pm$ 5.73	42.05 $\pm$ 8.48 <sup>a</sup>
研究组	53	46.95 $\pm$ 5.02	31.31 $\pm$ 4.05 <sup>ab</sup>	350.02 $\pm$ 71.84	271.04 $\pm$ 39.13 <sup>ab</sup>	52.99 $\pm$ 7.61	35.02 $\pm$ 9.57 <sup>ab</sup>

a: 与同组治疗前比较,  $P<0.05$ ; b: 与对照组同期比较,  $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后的免疫功能比较

治疗前,两组患者的免疫功能比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者的 CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均显著高于同组治疗前,且研究组显著高于对照组;两组患者的 CD8<sup>+</sup>均显著低于同组治疗前,且研究组显著低于对照组( $P<0.05$ )。结果见表 4。

2.5 两组患者治疗前后的炎症因子水平比较

治疗前,两组患者的炎症因子水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 水平均显著低于同组治疗前,且研究组显著低于对照组( $P<0.05$ )。结果见表 5。

2.6 两组患者治疗前后的肠黏膜屏障指标比较

治疗前,两组患者的 D-乳酸、I-FABP 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者的 D-乳酸、I-FABP 水平均显著低于同组治疗前,且研究组显著低于对照组( $P<0.05$ )。结果见表 6。

2.7 两组患者的不良反应发生率比较

两组患者的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表 7。

3 讨论

现代外科技术极大地降低了肝细胞癌切除术相关的疾病复发率和死亡率,但仅限于不伴有潜在肝病或者肿瘤直径较小的患者,或者仅接受肝小叶切除术的肝硬化患者<sup>[10]</sup>。肝细胞癌切除术是一项大手术,即使在营养状况正常的患者中也会引起严重的分解代谢反应,当对有潜在肝硬化的患者进行切除术时,其手术死亡率为 26%~50%<sup>[11]</sup>。因此,肝细胞癌切除术后营养治疗极其重要。围手术期营养支持可促进肝脏蛋白质合成、保留肝功能、降低发病率<sup>[12]</sup>。研究表明,接受肝细胞癌切除

表 4 两组患者治疗前后的免疫功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	CD4 <sup>+</sup> %		CD3 <sup>+</sup> %		CD8 <sup>+</sup> %		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	33.03 $\pm$ 7.89	41.94 $\pm$ 8.56 <sup>a</sup>	51.06 $\pm$ 6.53	56.30 $\pm$ 7.11 <sup>a</sup>	34.93 $\pm$ 5.24	29.73 $\pm$ 5.56 <sup>a</sup>	1.45 $\pm$ 0.19	1.55 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>
研究组	53	32.24 $\pm$ 5.78	48.43 $\pm$ 7.48 <sup>ab</sup>	50.83 $\pm$ 7.62	59.54 $\pm$ 8.16 <sup>ab</sup>	32.04 $\pm$ 7.82	26.25 $\pm$ 4.77 <sup>ab</sup>	1.43 $\pm$ 0.22	1.75 $\pm$ 0.23 <sup>ab</sup>

a: 与同组治疗前比较,  $P<0.05$ ; b: 与对照组同期比较,  $P<0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后的炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	$n$	TNF- $\alpha$		IL-1 $\beta$		IL-6		IL-8	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	85.62 $\pm$ 11.53	71.94 $\pm$ 8.42 <sup>a</sup>	136.69 $\pm$ 11.53	126.30 $\pm$ 10.58 <sup>a</sup>	113.04 $\pm$ 10.69	99.79 $\pm$ 5.21 <sup>a</sup>	93.04 $\pm$ 8.69	81.25 $\pm$ 8.42 <sup>a</sup>
研究组	53	82.24 $\pm$ 9.53	68.43 $\pm$ 7.04 <sup>ab</sup>	133.83 $\pm$ 12.53	109.53 $\pm$ 8.74 <sup>ab</sup>	112.53 $\pm$ 11.42	90.42 $\pm$ 4.53 <sup>ab</sup>	91.86 $\pm$ 9.21	74.75 $\pm$ 7.20 <sup>ab</sup>

a: 与同组治疗前比较,  $P<0.05$ ; b: 与对照组同期比较,  $P<0.05$ 。



表6 两组患者治疗前后的肠黏膜屏障指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	D-乳酸/(mg/L)		I-FABP/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	23.87±4.63	18.63±5.42 <sup>a</sup>	1 041.06±236.53	956.42±177.45 <sup>a</sup>
研究组	53	22.24±5.43	15.05±5.03 <sup>ab</sup>	1 050.59±217.74	908.69±181.72 <sup>ab</sup>

a: 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; b: 与对照组同期比较,  $P < 0.05$ 。

表7 两组患者的不良反应发生率比较[例(%)]

组别	n	呕吐	恶心	腹泻	发热	皮疹	总发生率
对照组	53	3(5.66)	1(1.89)	2(3.77)	2(3.77)	1(1.89)	9(16.98)
研究组	53	4(7.55)	2(3.77)	4(7.55)	1(1.89)	0(0)	11(20.75)

术的患者在围手术期营养支持中的获益最为明显<sup>[13]</sup>, 肠内免疫微生态营养制剂可通过在肠道内形成生物屏障, 抑制有害菌, 补充益生菌, 加速乳酸生成, 促进肠道蠕动, 重建肠道微生态平衡, 来调节机体的营养状态和免疫功能<sup>[14]</sup>。 $\omega$ -3 鱼油脂肪乳是从深海鱼油中提取的一种脂肪类物质, 可减少全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征及感染性并发症的发生风险, 抑制肿瘤生长<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示, 治疗后, 研究组患者的术后排气时间、术后排便时间、住院时间均显著短于对照组, 下床活动时间显著长于对照组; 两组患者治疗后的 ALT、LDH、AST 均显著低于同组治疗前, 且研究组显著低于对照组。其原因可能为, 研究组患者强化了 L-谷氨酰胺的供给, L-谷氨酰胺具有抗分解代谢作用, 能促进慢性肝病患者的肝脏、肌肉和血浆蛋白合成, 加速肝细胞再生<sup>[16]</sup>。有研究发现, 谷氨酰胺通过增强腺苷脱氨酶/黄嘌呤氧化酶活性和增强葡萄糖-6-磷酸脱氢酶依赖性抗氧化防御来促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞活化和分化, 从而改善脂肪和肝脏代谢功能, 降低肝功能水平<sup>[17]</sup>。同时还有研究发现, 口服游离和二肽形式的谷氨酰胺补充剂可减轻肝脏疾病引起的炎症, 降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平<sup>[18]</sup>。肝细胞癌患者的肠道菌群紊乱可引起肠道屏障功能障碍, 而造成细菌定植, 导致术后感染的发生<sup>[19]</sup>。双歧杆菌产生的酶物质、代谢产物和细菌细胞壁是重要的解毒剂, 能有效保护肝细胞再生和增殖<sup>[20]</sup>。双歧杆菌已被证明能产生抗肿瘤代谢物醋酸盐, 可通过肠肝轴与肝脏 G 蛋白偶联受体 43 抗体相互作用并抑制 Janus 激酶/信号转导和转录激活子通路, 进一步减少肝细胞癌的增生, 促进患者术后快速恢复<sup>[21]</sup>。这可能也是肝细胞癌切除术后患者恢复较快的潜在机制之一。本研究中肝功能指标是治疗 7 d 后进行对比, 虽然两组患者的肝功能指标均趋于正常, 且研究组更低, 但是缺乏参考价值, 后续应选取较早时间点进行比较。

本研究结果显示, 治疗后, 研究组患者的 CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均显著高于对照组, 炎症因子水平均显著低于对照组。这提示, 肠内免疫微生态营养联合  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳可增强肝细胞癌切除术后患者的免疫功能, 减轻炎症反应。 $\omega$ -3 鱼油脂肪乳改善免疫和炎症的机制在于其可降低促炎症因子和调节免疫 T 细胞的平衡<sup>[22]</sup>。

有研究表明, 补充  $\omega$ -3 脂肪酸可以改善肝脏的内脏脂肪, 摄入  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸可减少大鼠炎症性肠病的肝脏炎症和氧化性肝损伤, 如减少促炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-13 的表达<sup>[23]</sup>。而肠内微生态营养制剂可以调节免疫功能紊乱, 增强局部免疫功能, 避免肠黏膜屏障破坏, 维持肠道菌群平衡, 促进消化道蠕动和吸收<sup>[24]</sup>。有研究指出, 服用微生态制剂后, 粪肠球菌、双歧杆菌、嗜酸乳杆菌等有益肠道菌群可在肠道各部位定植, 在肠黏膜表面形成生物屏障, 避免病原微生物的入侵, 协助维生素的合成, 清除氧自由基, 调节肠道微环境及循环, 促进营养吸收<sup>[25]</sup>。D-乳酸是细菌代谢的副产物, 在哺乳动物血液中的浓度极低, 但由于肠道微生物产量增加, 其浓度会升高<sup>[26]</sup>。D-乳酸在肝脏中代谢非常缓慢, 其水平升高是细菌易位的指标, 被认为是肠道屏障功能的替代标志物, 并且已被证明在短肠综合征和肠缺血等情况下会升高<sup>[27]</sup>。而 I-FABP 仅存在于肠道细胞中, 尤其是空肠中, 其参与了肠道脂质的吸收和运输, 是一种比 D-乳酸或其他炎症标志物更具有代表性的肠道损伤标志物<sup>[28]</sup>。本研究结果显示, 治疗后, 两组患者的 D-乳酸、I-FABP 均显著低于同组治疗前, 且研究组显著低于对照组。这提示, 双歧杆菌具有肠黏膜屏障保护作用, 以上研究和发现可能是肠内免疫微生态营养联合  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳改善肝细胞癌切除术后患者免疫功能和降低炎症反应的机制。安全性方面, 两组患者的不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义。这提示, 肠内免疫微生态营养联合  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳的安全性较好。

综上所述, 肠内免疫微生态营养联合  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳能缩短肝细胞癌切除术后患者的康复时间, 提高免疫功能, 降低炎症反应, 改善肝功能, 且安全性较好。由于本研究观察的时间较短, 样本量有限, 故所得结论尚需多中心、大样本研究进一步验证。

参考文献

[1] SHI J F, CAO M M, WANG Y T, et al. Is it possible to halve the incidence of liver cancer in China by 2050?[J]. Int J Cancer, 2021, 148(5):1051-1065.

[2] YUE T T, XU M, CAI T, et al. Gender disparity and temporal trend of liver cancer in China from 1990 to 2019 and predictions in a 25-year period[J]. Front Public Health, 2022, 10:956712.

[3] WU J Y, CHAN Y T, LU Y J, et al. The tumor microenvironment in the postsurgical liver: mechanisms and potential targets of postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma[J]. Med Res Rev, 2023, 43(6):1946-1973.

[4] CHEN P P, ZHANG L Q, SUN J F, et al. Pre- and post-operative comprehensive nursing care versus conventional nursing care: an evaluation of quality of life, postoperative pain, adverse effects, and treatment satisfaction of patients

- who underwent surgeries and interventional therapies for liver cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(34): e34643.
- [5] YANG X J, WANG X H, YANG M Y, et al. Exploring choices of early nutritional support for patients with sepsis based on changes in intestinal microecology[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(13): 2034-2049.
  - [6] BODKOWSKI R, WIERZBICKI H, MUCHA A, et al. Composition and fatty acid profile of milk from cows fed diets supplemented with raw and n-3 PUFA-enriched fish oil[J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 10968.
  - [7] LEINEWEBER C G, PIETZNER A, ZHANG I W, et al. Assessment of the effect of sorafenib on omega-6 and omega-3 epoxyeicosanoid formation in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1875.
  - [8] 吴孟超, 汤钊猷, 刘允怡, 等. 原发性肝癌诊疗规范: 2019年版[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(2): 121-138.
  - [9] WANG R D, ZHU J Y, ZHU Y, et al. Perioperative analgesia with parecoxib sodium improves postoperative pain and immune function in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *J Eval Clin Pract*, 2020, 26(3): 992-1000.
  - [10] BERARDI G, IVANICS T, SAPISOCHIN G, et al. Minimally invasive versus open liver resections for hepatocellular carcinoma in patients with metabolic syndrome[J]. *Ann Surg*, 2023, 278(5): e1041-e1047.
  - [11] PERI V, LEE E, FINK M, et al. A single centre experience with pre-operative markers in the prediction of outcomes after liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2023, 27(7): 1376-1386.
  - [12] 陈怡, 曾玲, 杨沁, 等. 营养支持治疗对肝癌患者术后应激指标、营养状况、远期生存率的影响[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2020, 12(3): 228-232.
  - [13] GAO L L, CHEN W, QIN S X, et al. The impact of pre-operative interview and prospective nursing on perioperative psychological stress and postoperative complications in patients undergoing TACE intervention for hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(2): e35929.
  - [14] 汪纾羽, 焦茹, 石运涛. 早期肠内营养和微生态免疫肠内营养对重症急性胰腺炎患者肾损伤的预防效果及影响因素[J/OL]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2024, 14(2): 132-136[2024-04-09]. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zhxhbyyxxz202402006>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2024.02.006.
  - [15] 吴跃明, 徐俊龙, 楼天正, 等.  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液联合肠内营养在脓毒症患者中的应用价值[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2023, 29(3): 354-357.
  - [16] 林筱萱, 何强, 张晓辉, 等. 通络利胆汤治疗低  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶型婴儿胆汁淤积性肝病肝络瘀滞、湿热内蕴证 72 例临床观察[J]. *中医杂志*, 2023, 64(12): 1248-1254.
  - [17] OLANIYI K S, OLATUNJI L A. L-glutamine ameliorates adipose-hepatic dysmetabolism in OC-treated female rats [J]. *J Endocrinol*, 2020, 246(1): 1-12.
  - [18] ZHANG B L, YANG Q, LIU N, et al. The effects of glutamine supplementation on liver inflammatory response and protein metabolism in muscle of lipopolysaccharide-challenged broilers[J]. *Animals (Basel)*, 2024, 14(3): 480.
  - [19] LAMEIRÃO GOMES C, VIOLANTE SILVA R, CARROLA P, et al. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis in an internal medicine department[J]. *GE Port J Gastroenterol*, 2019, 26(5): 324-332.
  - [20] LU J, SHATAER D, YAN H Z, et al. Probiotics and non-alcoholic fatty liver disease: unveiling the mechanisms of *Lactobacillus plantarum* and *Bifidobacterium bifidum* in modulating lipid metabolism, inflammation, and intestinal barrier integrity[J]. *Foods*, 2024, 13(18): 2992.
  - [21] SONG Q, ZHANG X, LIU W X, et al. *Bifidobacterium pseudolongum*-generated acetate suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6): 1352-1365.
  - [22] WEYLANDT K H, KARBER M, XIAO Y N, et al. Impact of intravenous fish oil on omega-3 fatty acids and their derived lipid metabolites in patients with parenteral nutrition[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2023, 47(2): 287-300.
  - [23] ROHWER N, JELLESCHITZ J, HÖHN A, et al. Prevention of colitis-induced liver oxidative stress and inflammation in a transgenic mouse model with increased omega-3 polyunsaturated fatty acids[J]. *Redox Biol*, 2023, 64: 102803.
  - [24] 邱丽瑛, 王迎春. 非酒精性脂肪性肝病与肠道微生态[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3): 308-312.
  - [25] 林艺凤. 恩替卡韦联合微生态制剂治疗乙型肝炎硬化的效果[J]. *中外医学研究*, 2023, 21(36): 115-119.
  - [26] REMUND B, YILMAZ B, SOKOLLIK C. D-lactate: implications for gastrointestinal diseases[J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(6): 945.
  - [27] LI J L, REN Y B, GAO C, et al. Evaluation of fecal calprotectin, D-lactic acid and bedside gastrointestinal ultrasound image data for the prediction of acute gastrointestinal injury in sepsis patients[J]. *Front Med Technol*, 2021, 3: 733940.
  - [28] MAHMOOD A, FAISAL M N, KHAN J A, et al. Association of a high-fat diet with I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by metabolic changes in Wistar rats[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 68.

(收稿日期: 2024-10-25 修回日期: 2025-03-21)

(编辑: 李 劲)