

· 临床研究 ·

肠外营养对结肠癌患者术后血清血管内皮生长因子及预后的影响

杨红琪 张宏娟 施晓丽 任凯文

[摘要] 目的 观察结肠癌患者术后经肠外营养支持后体内血清中血管内皮生长因子(VEGF)浓度的变化以及预后的影响。方法 选取80例结肠癌患者根据是否肠外营养支持分为实验组和对照组,每组40例,在术前、术后1周、1个月和2个月这四个时间点检测两组患者的血清VEGF、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白介素-6(IL-6)的浓度,并统计术后2个月内复发病例及不良反应的发生。结果 两组患者从术前至术后2个月,血清VEGF、CRP、TNF- α 和IL-6水平呈下降趋势(F 分别=19.19、16.32、14.45、7.48;13.25、15.74、12.94、5.99, P 均 <0.05),且在术后1个月和术后2个月,实验组患者的VEGF、CRP、TNF- α 和IL-6水平均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=5.34、4.27、3.94、3.81;4.57、4.27、3.02、3.76, P 均 <0.05)。术后2个月,实验组复发3例,对照组复发7例;两组复发率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.70, P>0.05$),实验组不良反应发生率低于对照组($\chi^2=6.00, P<0.05$)。术后VEGF水平与CRP、TNF- α 和IL-6水平呈正相关(r 分别=0.56、0.43、0.53, P 均 <0.05),与临床预后复发呈负相关($r_s=-0.46, P<0.05$)。结论 肠外营养可明显降低结肠癌患者术后血清VEGF的浓度,改善患者术后炎症水平,对临床预后防止疾病复发具有积极作用。

[关键词] 肠外营养; 结肠癌; 血管内皮生长因子; 预后; 炎症因子; 复发率

Effect of postoperative parenteral nutrition on serum vascular endothelial growth factor concentration and prognosis in patients with colon cancer YANG Hongqi, ZHANG Hongjuan, SHI Xiaoli, et al. Department of Nutriology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, China.

[Abstract] **Objective** To observe the changes of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) concentration and prognosis in patients with colon cancer after parenteral nutrition (PN). **Methods** Eighty colon cancer patients were selected and divided into experimental group and control group according to whether receiving parenteral nutrition support, 40 cases in each group. The concentration of serum VEGF, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were detected before operation, 1 week, 1 month and 2 months after surgery. The recurrence and adverse reactions were observed in 2 months after operation. **Results** Serum levels of VEGF, CRP, TNF- α and IL-6 decreased gradually in two groups from before operation to 2 months after operation ($F=19.19, 16.32, 14.45, 7.48, 13.25, 15.74, 12.94, 5.99, P<0.05$), and the levels of VEGF, CRP, TNF- α and IL-6 in the experimental group were lower than those in the control group at 1 month and 2 months after the operation, and the differences were statistically significant ($t=5.34, 4.27, 3.94, 3.81, 4.57, 4.27, 3.02, 3.76, P<0.05$). Two months after operation, there were 3 cases recurred in the experimental group and 7 cases recurred in the control group. There was no statistically significant difference in the recurrence rate between the two groups ($\chi^2=1.70, P>0.05$). The incidence of adverse reactions in the experimental group was lower than that of the control group ($\chi^2=6.00, P<0.05$). Postoperative VEGF levels were positively correlated with CRP, TNF- α and IL-6 levels ($r=0.56, 0.43, 0.53, P<0.05$), and negatively correlated with recurrence ($r_s=-0.46, P<0.05$). **Conclusion** Parenteral nutrition can significantly reduce the postoperative serum VEGF concentration in patients with colon cancer, improve the postoperative inflammation level of patients, and have a positive effect on clinical prognosis to prevent disease recurrence.

[Key words] parenteral nutrition; colon can-

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.009.010

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2019RC283)

作者单位:313000 浙江湖州,湖州市中心医院、湖州师范学院附属中心医院营养科

cer; vascular endothelial growth factor; prognosis; inflammatory factors; recurrence rate

结肠癌是常见的消化系统疾病,该病术后复发率高。临床一般行根治性切除手术,而术后辅助治疗效果不佳,导致患者术后生存率低^[1]。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是肿瘤血管生成的主要因子,是结肠癌不良预后的主要因素^[2]。肠外营养支持能有效改善患者的营养不良。本次研究探究肠外营养对患者术后血清VEGF产生的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年12月至2019年12月湖州市中心医院营养科收治的80例结肠癌患者,其中男性35例、女性45例;年龄35~62岁,平均年龄(49.60±1.32)岁;体重指数(19.37±1.34)kg/m²。患者以腹部出现肿块,伴随着剧烈的疼痛、肿胀,急性肠梗阻、贫血、便血,有发热、全身乏力和体型消瘦等症状为主要临床表现。纳入标准为:①所有患者均经结肠镜、钡餐及相应病理结果的检查确诊为结肠癌,符合手术治疗的指征;②均实施单纯的结肠癌切除术;③自愿加入本次研究,并签署知情同意书。并剔除:①合并有既往肿瘤病史者;②合并同时性多原发肿瘤者;③结肠癌切除术合并其他手术者;④术后病理无法明确诊断者。本次研究通过本院伦理委员会批准。80例患者按照是否给予肠外营养支持分为实验组和对照组。实验组40例中男性17例、女性23例;平均年龄(48.88±1.25)岁;体重指数(20.27±1.75)kg/m²。对照组40例中男性18例、女性22例;平均年龄(47.79±1.64)岁;体重指数(19.87±1.66)kg/m²。两组在性别、年龄以及体重指数比较,

差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 实验组患者术前1周营养热卡按照15 Kcal/kg供给,每日一次,同时经静脉给予肠外营养热卡15 Kcal/kg,每日一次。肠外营养双能源比例葡萄糖:脂肪乳=3:2,热氮比为150:1,术后2个月内肠外营养热卡按照15 Kcal/kg静脉供给,每日一次,与术前相同比例配方^[2]。对照组患者术前1周营养热卡按照30 Kcal/kg供给,每日一次,不给予肠外营养。术后1周营养热卡15 Kcal/kg静脉补给,每日一次,不补给外源性氮及脂肪乳剂。

1.3 检测指标 分别在术前、术后1周、1个月和2个月这四个时间点检测两组患者的血清VEGF、C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)的浓度,具体步骤按照酶联免疫吸附试验试剂盒的说明书进行操作。

所有患者以病例记录、门诊或电话等方法进行随访,在随访期间与患者联系中断判定为失访。随访2个月,统计随访期间复发病例。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析,两两比较行LSD- t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验和Fisher确切概率法。相关性分析采用Pearson或Spearman相关。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时点的血清VEGF、CRP、TNF- α 和IL-6的浓度比较见表1

表1 两组不同时点的血清VEGF、CRP、TNF- α 和IL-6的浓度比较

组别		VEGF/pg/ml	CRP/mg/L	TNF- α /ng/L	IL-6/ng/L
实验组	术前	423.15 ± 195.64	15.06 ± 6.07	37.36 ± 16.56	8.43 ± 3.63
	术后1周	200.85 ± 156.33	28.65 ± 10.54	44.21 ± 20.12	10.24 ± 5.95
	术后1个月	149.64 ± 98.57*	13.26 ± 9.68*	34.12 ± 19.64*	7.14 ± 4.29*
	术后2个月	105.17 ± 77.19*	8.65 ± 4.96*	25.66 ± 15.63*	5.21 ± 3.26*
对照组	术前	430.15 ± 164.28	14.06 ± 5.84	37.28 ± 19.46	8.46 ± 4.27
	术后1周	208.64 ± 160.32	29.64 ± 11.53	45.26 ± 22.15	11.26 ± 4.63
	术后1个月	163.18 ± 100.62	16.23 ± 10.28	39.22 ± 21.52	9.27 ± 5.63
	术后2个月	175.67 ± 114.28	10.26 ± 11.32	30.25 ± 21.54	7.65 ± 5.95

注:*,与同时点的对照组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,两组术前的VEGF、CRP、TNF- α 和IL-6水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.46、0.75、0.21、0.04, P 均 >0.05)。两组患者从术前至术后2个月,血清VEGF、CRP、TNF- α 和IL-6水平呈下降趋势(F 分别=19.19、16.32、14.45、7.48; 13.25、15.74、12.94、5.99, P 均 <0.05)。

术后1周,两组血清VEGF、CRP、TNF- α 和IL-6水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.38、0.58、0.59、0.75, P 均 >0.05),术后1个月和术后2个月,实验组患者的VEGF、CRP、TNF- α 和IL-6水平均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=5.34、4.27、3.94、3.81; 4.57、4.27、3.02、3.76, P 均 <0.05)。

2.2 两组不良反应发生情况 对照组出现腹泻3例、术后感染4例、代谢不良3例,不良反应的发生率为25.64%(10/39);实验组术后感染2例,不良反应发生率为5.26%(2/38),实验组不良反应发生率低于对照组($\chi^2=6.00, P<0.05$)。

2.3 两组临床预后情况 随访至术后2个月,对照组失访率为2.50%(1/40),复发率为17.95%(7/39);实验组失访率为5.00%(2/40),复发率为7.89%(3/38),两组复发率和失访率比较,差异无统计学意义(χ^2 分别=1.70、0.03, P 均 >0.05)。

2.4 术后VEGF水平与预后及炎症因子的相关性分析 术后VEGF水平与CRP、TNF- α 和IL-6水平呈正相关(r 分别=0.56、0.43、0.53, P 均 <0.05),与临床预后复发呈负相关($r_s=-0.46, P<0.05$)。

3 讨论

结肠癌是胃肠外科常见的恶性肿瘤,患者早期很少呈现出特异性的症状,因此很难被及时发现并诊断治疗,导致病情进一步恶化,患者错过了最佳治疗时间,使得治疗过程更困难。手术仍然是目前临床治疗结肠癌的主要方法,但术后复发及转移情况严重影响了患者的预后生存率和生存时间^[3]。已有研究证明,适当的肠外营养支持可改善肿瘤患者集体的免疫功能,进而达到辅助治疗的目的^[4]。研究表明,若术前小肠本身各种功能都是正常的,那么在术后小肠的运动及吸收功能也不会有明显的改变,并且能在术后短时间内恢复至正常水平^[5],由于结肠癌手术基本不会对小肠产生很大影响,因此这为术后采用肠外营养辅助治疗提供了可能。

结肠癌的形成和发展是由多个基因改变和多种因素共同导致的,而促使肿瘤快速生长的重要条

件就是肿瘤组织内形成的微血管和源源不断的血液供应^[6-8]。实验研究发现VEGF作为一种调控血管生成的因子,调控作用最强且特异性最高,在肿瘤组织及患者血清中VEGF的表达对判断肿瘤生物学行为、病情进展、治疗效果及术后生存时间等方面都具有极其重要价值^[9-11]。在多种恶性肿瘤的相关研究中均发现VEGF高表达与肿瘤生长、转移及浸润有关。故由此认为VEGF参与了结肠癌的发生发展及转移,并与肿瘤的浸润和转移密切相关^[12,13]。有学者在试验中证明,血清VEGF的含量能够有效反映肿瘤疾病的治疗效果及预后^[14,15]。本次研究结果显示,给予肠外营养患者的不良反应发生率低于不给予肠外营养患者($P<0.05$),而两组患者复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),结果揭示了两种治疗方法的临床效果并没有很大差异,但给予肠外营养的治疗方法可能减少不良反应的发生。

本次研究还显示,两组患者术前、术后1周、术后1个月和术后2个月血清VEGF水平均逐渐降低(P 均 <0.05),提示两组患者治疗后血清VEGF水平降低,而术后时间越长其表达水平越低,侧面验证了高水平VEGF对结肠癌的风险性。比较术后1个月和术后2个月两组患者血清VEGF、CRP、TNF- α 和IL-6水平发现,给予肠外营养患者的水平均明显降低(P 均 <0.05);在双变量相关性分析中,术后VEGF水平与CRP、TNF- α 和IL-6水平呈正相关(P 均 <0.05),结果表明VEGF可影响炎症反应机制,而肠外营养可明显降低血清VEGF水平和炎症反应的作用。此外,术后VEGF水平与临床预后复发的相关性发现,两者呈负相关,提示VEGF高水平易导致临床预后复发。

综上所述,肠外营养支持可明显降低结肠癌患者术后血清VEGF的浓度,且随着时间的推移,患者血清中VEGF的浓度呈逐渐下降的趋势。除此之外,肠外营养支持能够有效防止术后不良反应的发生。由于试验条件以及时间的限制,本次研究未进行进一步扩大各组样本容量进行研究,重复性实验可以考虑适当地扩大样本容量以及适当延长对患者回访的总周期,以此来获得更加精确的试验数据。

参考文献

- 1 陈忠其,冯建洪,童亚群,等.结肠癌患者预后的影响因素分析[J].中国当代医药,2016,23(34):142-144.

2 保红平,杨浩雷,高瑞岗,等.腹部外科手术术后肠内营养支持的临床研究[J].中华消化外科杂志,2015,6(10):32-34.

3 谢晓东,朱永康.人参皂苷对胃癌术后化疗患者血清VEGF的影响[J].中国肿瘤外科杂志,2014,6(3):149-152.

4 陈伟,王贵玉,陈英罡,等.1810例左右半结肠癌临床病理分析[J].中华结直肠疾病电子杂志,2015,2(4):162-164.

5 王耀鹏.115例结肠癌患者临床病理分析[J].中外医疗,2015,13(33):90-92.

6 Stanislavjevic L, Sosndena K, Slorli KE, et al. The total number of lymph nodes in resected colon cancer specimens is affected by several factors but the lymph node ratio is independent of these[J]. APMIS, 2015, 122(6): 490-498.

7 Yao H, Bian X, Mao L, et al. Preoperative enteral nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a strengthening the reporting of observational studies in epidemiology article[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(46): e2006.

8 Lang H, Zhao F, Zhang T, et al. MicroRNA-149 contributes to scarless wound healing by attenuating inflammatory response[J]. Molecul Med Rep, 2017, 16(2): 2156-2162.

9 Soumaoro LT, Uetake H, Takagi Y, et al. Coexpression of VEGF-C and Cox-2 in human colorectal cancer and its association with lymph node metastasis[J]. Dis Colon Rectum, 2016, 49(3): 392-398.

10 裘加人.多层螺旋CT联合C反应蛋白、纤维蛋白原对老年结肠癌患者术前评估[J].全科医学临床与教育,2015,13(4):410-412.

11 谭海洋,罗良弢,严想元.肠内营养与肠外营养在腹腔镜胃肠道肿瘤患者术后早期应用的临床研究[J].临床外科杂志,2016,24(12):910-912.

12 田文鑫,佟宏峰,孙耀光,等.非小细胞肺癌胸腔镜与常规开胸术后血清VEGF、MMP-9变化的研究[J].中国肺癌杂志,2016,17(1):24-29.

13 姚永明,阎贺,张泽敏,等.兔脂肪源性间充质干细胞对兔皮肤深II度烫伤创面愈合的影响[J].中华烧伤杂志,2016,32(7):402-407.

14 周欢琴,翁秀妹,叶雄伟,等.肺癌患者血清VEGF-C、IL-6和TNF-α水平变化的临床观察[J].全科医学临床与教育,2014,8(6):665-666.

15 董浙清,陶四青,范剑.ER、PRL、HER-2、VEGF、E-cadherin在乳腺浸润性导管癌中的表达分析[J].全科医学临床与教育,2015,8(4):372-374.

(收稿日期 2020-01-12)
(本文编辑 蔡华波)

(上接第802页)

7 曾文娟,黄启涛,王海臻,等.血清淀粉样蛋白A与未足月胎膜早破并发亚临床绒毛膜羊膜炎的关系研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(4):90-93.

8 周密,赵静.血清CRP、PCT联合检测诊断未足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎的价值[J].南昌大学学报(医学版),2017,57(3):48-51.

9 梁结玲,罗标,钟晓红,等.联合检测血清淀粉样蛋白A(SAA)和超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平在小儿支原体感染早期鉴别诊断中的价值[J].吉林医学,2019,62(6):1262-1264.

10 Michelle BC, Rebecca L, Amelia G, et al. Comparison of serum amyloid A and C-reactive protein as diagnostic markers of systemic inflammation in dogs [J]. Can Vet J, 2014, 55(2): 161-168.

11 Abo-Hagar, Hamdy H, Abo-Elezz, et al. Diagnostic efficacy of serum amyloid A protein and soluble intercellular adhesion molecule 1 in pediatric ventilator-associated pneumonia [J]. J Intensive Care Med, 2019, 34(6): 503-510.

12 赵欢,王强.脐带血降钙素原对早期诊断新生儿宫内细菌感染的临床应用研究[J].中外女性健康研究,2019,27(6):57,59.

(收稿日期 2019-11-15)
(本文编辑 蔡华波)