

· 论著 ·

肝切除术围术期行免疫营养支持治疗临床疗效的 Meta 分析

管皓楠 黄强 刘臣海 林先盛 杨骥 陈三韦 王程

中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)肝胆外科 肝胆胰安徽省重点实验室, 合肥 230001

通信作者:黄强,Email:ahslyy_hq@163.com

【摘要】 目的 系统评价肝切除术围术期行免疫营养支持治疗的临床疗效。**方法** 以肝切除术、免疫营养、hepatectomy、hepatic resection、immunonutrition、immunoenhanced nutrition 为检索词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普数据库、PubMed(Medline)、Embase、Web of Science、Science Direct、Cochrane Center。检索时间为 1996 年 1 月至 2018 年 3 月。纳入比较肝切除术围术期行免疫营养和常规营养支持治疗临床疗效的随机对照试验(RCT)。免疫营养组患者行肝切除术围术期予免疫营养支持治疗,常规营养组患者行肝切除术围术期予常规营养支持治疗。结局指标:术后总体并发症发生率、术后感染性并发症发生率、术后肝衰竭发生率、围术期病死率、住院时间、住院费用。由两名研究者独立筛选文献和提取数据,并进行文献质量评价。计数资料采用相对危险度(RR)及 95%可信区间(95%CI)表示,计量资料采用均数差(MD)或加权均数差(WMD)及 95%CI 表示。采用 I^2 分析纳入文献异质性。纳入研究 ≥ 10 篇,采用漏斗图检验潜在发表偏倚;纳入研究 < 10 篇,则对纳入研究最多的结局指标纳入文献进行检验。**结果** (1)文献检索结果:最终纳入符合标准的相关研究共 12 篇,均为 RCT;累计样本量 1 136 例,其中免疫营养组和常规营养组各 568 例。(2)Meta 分析结果:免疫营养组行肝切除术患者术后总体并发症发生率、术后感染性并发症发生率、术后肝衰竭发生率、住院时间均显著低于常规营养组,差异均有统计学意义($RR = 0.57, 0.49, 0.30, MD = -3.28, 95\%CI: 0.46 \sim 0.71, 0.37 \sim 0.65, 0.12 \sim 0.74, -4.45 \sim -2.11, P < 0.05$);住院费用显著高于常规营养组,差异有统计学意义($MD = 11.86, 95\%CI: 10.96 \sim 12.77, P < 0.05$)。两组患者围术期病死率比较,差异无统计学意义($RR = 0.26, 95\%CI: 0.07 \sim 1.05, P > 0.05$)。对免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者术后感染性并发症发生率比较的 Meta 分析 9 篇纳入文献进行漏斗图分析,其结果显示:漏斗图左右对称,表明发表偏倚对 Meta 分析结果影响较小。**结论** 肝切除术患者围术期予免疫营养支持治疗安全、可行,与常规营养支持治疗比较,不增加围术期病死率,可显著降低患者术后总体并发症发生率、术后感染性并发症发生率、术后肝衰竭发生率,且缩短住院时间。

【关键词】 肝肿瘤; 胆石症; 肝切除术; 营养支持; 免疫营养; 围术期; 并发症; 随机对照试验; Meta 分析; 安全性; 有效性

基金项目:安徽省科技攻关项目(1804h08020277)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.10.011

Clinical efficacy of immunonutrition support in perioperative period of hepatectomy: a Meta analysis

Guan Haonan, Huang Qiang, Liu Chenhai, Lin Xiansheng, Yang Ji, Chen Sanwei, Wang Cheng

Department of Biliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hepatopancreatobiliary Key Laboratory of Anhui Province, Hefei 230001, China
Corresponding author: Huang Qiang, Email: ahslyy_hq@163.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the clinical efficacy of immunonutrition support in perioperative period of hepatectomy. **Methods** Literatures were researched using CNKI, CBM, Wanfang database, VIP databases, PubMed (Medline), Embase, Web of science, Science Direct, Cochrane Center from January 1996 to March 2018 with the key words including “肝切除术, 免疫营养, hepatectomy, hepatic resection, immunonutrition, immunoenhanced nutrition”. The randomized controlled trials (RCTs) on comparison of efficacy of immunonutrition support versus routine nutritional support in perioperative period of hepatectomy. Patients in the immunonutrition group received immunonutrition support in perioperative period of hepatectomy, and patients in the routine nutrition group received routine nutritional support in perioperative period of hepatectomy. Outcome measures: overall incidence of postoperative complications, incidence of postoperative infectious complications, incidence of postoperative liver failure, perioperative mortality, hospital stay, and

hospitalization expenses. Literatures screening, data extraction and quality assessment of methodology were conducted by two researchers separately. Count data were represented as risk ratio (*RR*) and 95% confidence interval (*CI*). Measurement data were represented as mean difference (*MD*) or weighted mean difference (*WMD*) and 95% *CI*. Heterogeneity of the included studies was analyzed with I^2 . Funnel plot was used to test potential publication bias if the number of studies included ≥ 10 , and funnel plot was used to test potential publication bias for the outcome measures with the maximum number of studies if the number of studies included < 10 . **Results** (1) Document retrieval: 12 RCTs were enrolled in the Meta analysis, and the total sample size was 1 136 patients, including 568 patients in the immunonutrition group and in the routine nutrition group, respectively. (2) Results of Meta-analysis: the that immunonutrition group had lower overall incidence of postoperative complications, incidence of postoperative infectious complications, incidence of postoperative liver failure, and hospital stay ($RR = 0.57, 0.49, 0.30, MD = -3.28, 95\%CI: 0.46-0.71, 0.37-0.65, 0.12-0.74, -4.45 \text{ to } -2.11, P < 0.05$), and higher hospital expenses ($MD = 11.86, 95\%CI: 10.96-12.77, P < 0.05$) compared with the routine nutrition group. There was no significant difference in the perioperative mortality between the two groups ($RR = 0.26, 95\%CI: 0.07-1.05, P > 0.05$). The bilateral symmetry was presented in the funnel plot based on the 9 studies comparing incidence of postoperative infectious complications between the immunonutrition group and routine nutrition group, suggesting that publication bias had little influence on results of Meta-analysis. **Conclusions** Perioperative immunonutrition support for hepatectomy is safe and feasible. Compared with routine nutritional support, immunonutrition support can significantly reduce overall incidence of postoperative complications, incidence of postoperative infectious complications, incidence of postoperative liver failure, and shorten the hospital stay without increasing postoperative mortality.

【Key words】 Liver neoplasms; Cholelithiasis; Hepatectomy; Nutritional support; Immunonutrition; Perioperative period; Complications; Randomized control trial; Meta analysis; Safety; Efficacy

Fund program: Science and Technology Key Project of Anhui Province (1804h08020277)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.10.011

肝切除术是目前治疗肝脏肿瘤、肝胆管结石病和肝外伤等肝胆良恶性疾病的有效方式。尽管近半个世纪以来,手术技术、器械、理念不断发展,但其围术期病死率和并发症发生率仍较高,分别为 1.0%~7.5%和 23.0%~40.0%^[1-4]。行肝切除术患者术前常合并不同程度肝功能损害和营养不良,手术创伤应激及术后禁食常使患者营养状况进一步恶化,可能导致内环境紊乱、代谢紊乱及过度应激、炎症反应等,引发多种并发症,尤其是术后感染性并发症^[5-9]。因此,肝切除术围术期营养支持治疗尤为重要。

免疫营养支持治疗指通过肠内或肠外途径补充免疫营养素,如精氨酸、谷氨酰胺、 ω -3 多不饱和脂肪酸等,在改善患者营养状况同时调节机体免疫能力,减轻应激和炎症反应^[10-11]。已有研究结果显示:胃肠道肿瘤患者围术期行免疫营养支持治疗可降低术后总体并发症和感染性并发症发生率,缩短住院时间^[12-15]。欧洲肠内肠外营养学会(ESPEN)相关指南也指出:胃肠道肿瘤患者围术期行免疫营养支持治疗可改善预后^[16]。但目前国内外关于肝切除术围术期行免疫营养支持治疗的研究较少,其安全性和有效性仍存在争议。本研究采用 Meta 分析评价肝切除术围术期行免疫营养支持治疗的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以肝切除术、免疫营养、hepatectomy、hepatic resection、immunonutrition、immunoenhanced nutrition 为检索词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普数据库、PubMed(Medline)、Embase、Web of Science、Science Direct、Cochrane Center。检索时间为 1996 年 1 月至 2018 年 3 月。检索策略遵循 Cochrane 协作组的系统评价规范、系统评价和 Meta 分析首选报告项目(preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses,PRISMA)标准^[17]。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)研究类型为比较肝切除术围术期行免疫营养和常规营养支持治疗临床疗效的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT),国籍不限,语种为中文和英文。(2)研究对象:行肝切除术的患者,性别、年龄、国籍不限。(3)干预措施:免疫营养组患者行肝切除术围术期予免疫营养支持治疗,常规营养组患者行肝切除术围术期予常规营养支持治疗。(4)结局指标:术后总体并发症发生率、术后感染性并发症发生率、术后肝衰竭发生率、围术期病死率、住院时间、住院费用。

排除标准: (1) 手术方式为肝移植等其他肝脏手术。(2) 动物实验、综述类、个案报道、重复文献。(3) 非 RCT、单组研究、结局指标缺失。

1.3 文献筛选与数据提取

由两名研究者按照 PRISMA 标准独立筛选文献和提取数据。对难以确定是否纳入的研究, 通过讨论或由第 3 名研究者决定。对不符合纳入标准的研究说明排除理由。提取资料主要有: 文献题名、作者、发表年份、国家、研究类型、样本量、干预方法、结局指标、结果。

1.4 文献质量评价

采用 Cochrane 偏倚风险评价工具^[18]。评价指标有: (1) 随机序列的产生(选择偏倚)。(2) 分配隐藏(选择偏倚)。(3) 对研究者和受试者施盲(实施偏倚)。(4) 研究结局盲法评价(测量偏倚)。(5) 结局数据完整性(随访偏倚)。(6) 选择性报告研究结果(报告偏倚)。(7) 其他来源(其他偏倚)。评分为 0~7 分, 其中 ≥ 3 分为优质文献。

1.5 统计学分析

应用 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(risk ratio, *RR*)及 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% *CI*)表示, 计量资料采用均数差(mean difference, *MD*)或加权均数差(weighted mean difference, *WMD*)及 95% *CI* 表示。采用 I^2 分析纳入文献异质性, 若 $I^2 \leq 50\%$ 或 $P > 0.10$, 认为无异质性, 采用固定效应模型分析; 若 $I^2 > 50\%$ 或 $P \leq 0.10$, 认为各研究间存在异质性, 采用随机效应模型分析^[19-20]。纳入研究 ≥ 10 篇, 采用漏斗图检验潜在发表偏倚; 纳入研究 < 10 篇, 则对纳入研究最多的结局指标纳入文献进行检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

最终纳入符合标准的相关研究共 12 篇^[21-32]。文献筛选流程图见图 1。12 篇均为 RCT; 英文文献 7 篇, 中文文献 5 篇, 累计样本量 1 136 例, 其中免疫营养组和常规营养组各 568 例。纳入文献的基本特征及偏倚风险情况见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 术后总体并发症发生率: 6 篇文献报道了免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者术后总体并发症发生率的比较^[21, 25-27, 29-30]。各研究间无明显异质性($I^2 = 0, P > 0.10$), 采用固定效应模型进行分析。

Meta 分析结果显示: 免疫营养组行肝切除术患者术后总体并发症发生率显著低于常规营养组, 差异有统计学意义($RR = 0.57, 95\% CI: 0.46 \sim 0.71, P < 0.05$)。见图 2。

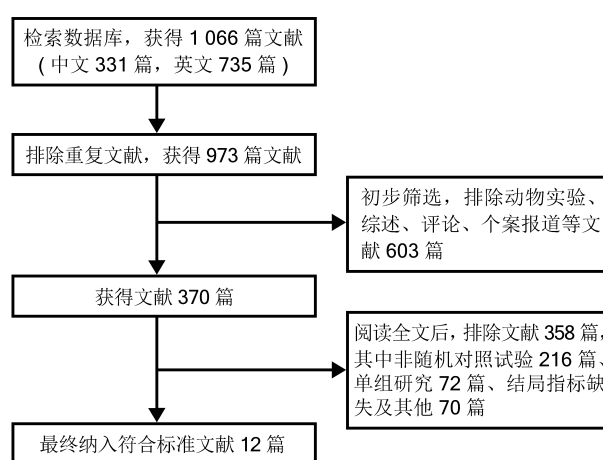


图 1 文献筛选流程图

亚组分析结果显示: 免疫营养成分为 ω -3 不饱和脂肪酸、肠内营养合剂, 免疫营养支持治疗途径为肠外营养、肠内营养, 免疫营养支持治疗时间为术后、术前对两组患者术后总体并发症发生率无影响, 免疫营养组仍显著低于常规营养组, 差异均有统计学意义($RR = 0.57, 0.60, 0.57, 0.60, 0.57, 0.60, 95\% CI: 0.45 \sim 0.72, 0.38 \sim 0.94, 0.45 \sim 0.72, 0.38 \sim 0.94, 0.45 \sim 0.72, 0.38 \sim 0.94, P < 0.05$)。

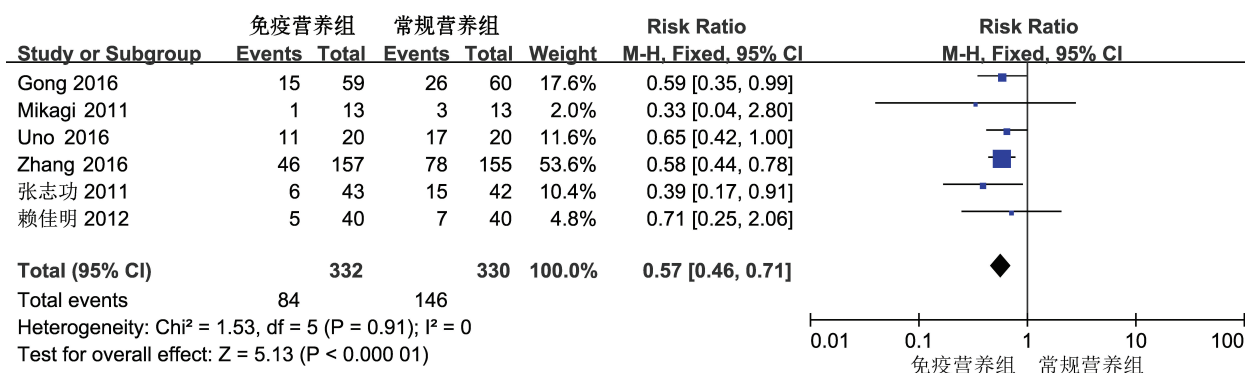
2.2.2 术后感染性并发症发生率: 9 篇文献报道了免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者术后感染性并发症发生率的比较^[21-22, 24-29, 31]。各研究间无明显异质性($I^2 = 0, P > 0.10$), 采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示: 免疫营养组行肝切除术患者术后感染性并发症发生率显著低于常规营养组, 差异有统计学意义($RR = 0.49, 95\% CI: 0.37 \sim 0.65, P < 0.05$)。见图 3。

亚组分析结果显示: 免疫营养成分为 ω -3 不饱和脂肪酸、肠内营养合剂, 免疫营养支持治疗途径为肠外营养、肠内营养, 免疫营养支持治疗时间为术后、术前对两组患者术后感染性并发症发生率无影响, 免疫营养组仍显著低于常规营养组, 差异均有统计学意义($RR = 0.50, 0.46, 0.50, 0.46, 0.50, 0.52, 95\% CI: 0.35 \sim 0.72, 0.29 \sim 0.74, 0.35 \sim 0.72, 0.29 \sim 0.74, 0.36 \sim 0.68, 0.28 \sim 0.93, P < 0.05$)。而免疫营养支持治疗时间为围术期时, 两组患者术后感染性并发症发生率比较, 差异无统计学意义($RR = 0.23, 95\% CI: 0.03 \sim 1.79, P > 0.05$)。

表 1 纳入文献基本特征及偏倚风险情况

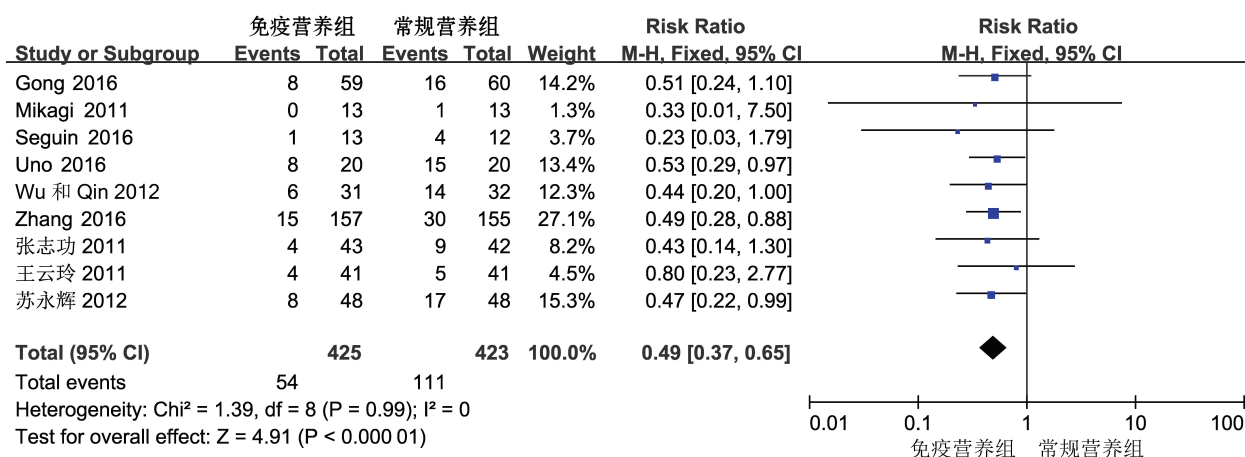
作者	发表年份	国家	样本量(例)		免疫营养成分	免疫营养支持 治疗途径	免疫营养支持 治疗时间	偏倚风险 评分(分)
			免疫营养组	常规营养组				
Mikagi 等 ^[21]	2011	日本	13	13	肠内营养合剂	肠内营养	术前	3
Wu 和 Qin ^[22]	2012	中国	31	32	ω -3 不饱和脂肪酸	肠外营养	术后	6
Cockbain 等 ^[23]	2014	英国	43	45	ω -3 不饱和脂肪酸	肠内营养	术前	7
Seguin 等 ^[24]	2016	法国	13	12	肠内营养合剂	肠内营养	围术期	6
Uno 等 ^[25]	2016	日本	20	20	肠内营养合剂	肠内营养	术前	4
Gong 等 ^[26]	2016	中国	59	60	ω -3 不饱和脂肪酸	肠外营养	术后	4
Zhang 等 ^[27]	2016	中国	157	155	ω -3 不饱和脂肪酸	肠外营养	术后	6
王云玲等 ^[28]	2011	中国	41	41	ω -3 不饱和脂肪酸	肠外营养	术后	4
张志功等 ^[29]	2011	中国	43	42	ω -3 不饱和脂肪酸	肠外营养	术后	3
赖佳明等 ^[30]	2012	中国	40	40	ω -3 不饱和脂肪酸	肠外营养	术后	4
苏永辉等 ^[31]	2012	中国	48	48	肠内营养合剂	肠内营养	术后	7
雍伟 ^[32]	2017	中国	60	60	L-谷氨酰胺+L-精氨酸+ 三联活菌	肠内营养	术后	5

注:免疫营养组患者围术期予免疫营养支持治疗,常规营养组患者围术期予常规营养支持治疗



注:免疫营养组患者围术期予免疫营养支持治疗,常规营养组患者围术期予常规营养支持治疗

图 2 免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者术后总体并发症发生率比较的 Meta 分析结果



注:免疫营养组患者围术期予免疫营养支持治疗,常规营养组患者围术期予常规营养支持治疗

图 3 免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者术后感染性并发症发生率比较的 Meta 分析结果

2.2.3 术后肝衰竭发生率:4 篇文献报道了免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者术后肝衰竭发生率比较^[25-27,29]。各研究间无明显异质性($I^2 = 0, P > 0.10$),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示:免疫营养组行肝切除术患者术后肝衰竭发

生率显著低于常规营养组,差异有统计学意义($RR = 0.30, 95\%CI: 0.12 \sim 0.74, P < 0.05$)。见图 4。

亚组分析结果显示:免疫营养成分为 ω -3 不饱和脂肪酸、免疫营养支持治疗途径为肠外、免疫营养支持治疗时间为术后对两组患者术后肝衰竭发生率

无影响,免疫营养组仍显著低于常规营养组,差异均有统计学意义($RR=0.26, 0.26, 0.26, 95\% CI: 0.08 \sim 0.82, 0.08 \sim 0.82, 0.08 \sim 0.82, P<0.05$)。而免疫营养成分为肠内营养合剂、免疫营养支持治疗途径为肠内营养、免疫营养支持治疗时间为术前,两组患者术后肝衰竭发生率比较,差异均无统计学意义($RR=0.40, 0.40, 0.40, 95\% CI: 0.09 \sim 1.83, 0.09 \sim 1.83, 0.09 \sim 1.83, P>0.05$)。

2.2.4 围术期病死率:6 篇文献报道了免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者围术期病死率比较^[22-23, 25-27, 29]。各研究间无明显异质性($I^2=0, P>0.10$),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示:免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者围术期病死率比较,差异无统计学意义($RR=0.26, 95\% CI: 0.07 \sim 1.05, P>0.05$)。见图 5。

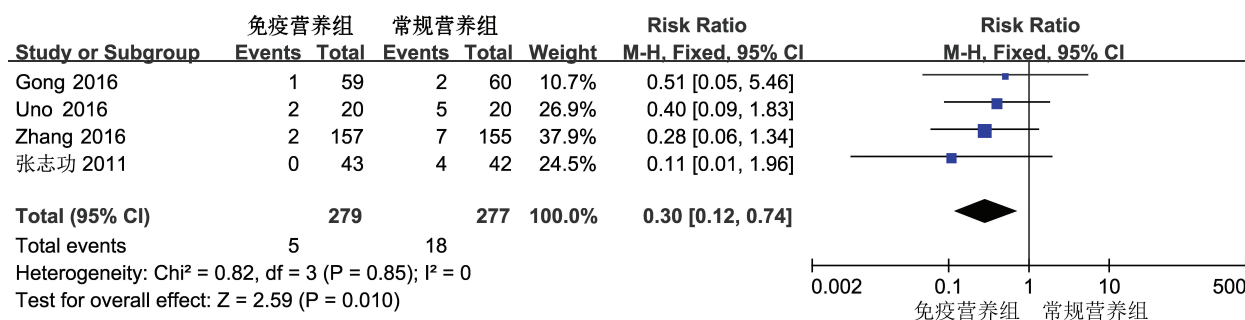
亚组分析结果显示:免疫营养成分为 ω -3 不饱和脂肪酸、肠内营养合剂,免疫营养支持治疗途径为肠外营养、肠内营养,免疫营养支持治疗时间为术后、术前对两组患者围术期病死率无影响,两组患者比较,差异仍无统计学意义($RR=0.26, 0.25, 0.35, 0.25, 0.35, 95\% CI: 0.07 \sim 1.05, 0.05 \sim 1.16, 0.01 \sim 8.33, 0.05 \sim 1.16, 0.01 \sim 8.33, P>0.05$)。

2.2.5 住院时间:4 篇文献报道了免疫营养组与常

规营养组行肝切除术患者住院时间比较^[22, 27, 31-32]。各研究间存在明显异质性($I^2=78\%, P<0.10$),采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示:免疫营养组行肝切除术患者住院时间显著短于常规营养组,差异有统计学意义($MD=-3.28, 95\% CI: -4.45 \sim -2.11, P<0.05$)。见图 6。

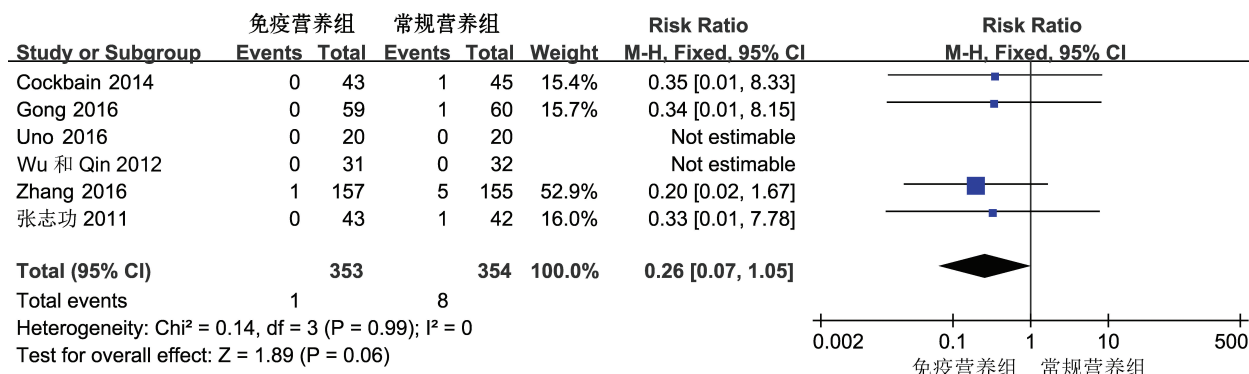
亚组分析结果显示:免疫营养成分为 ω -3 不饱和脂肪酸、肠内营养合剂、L-谷氨酰胺+L-精氨酸+三联活菌,免疫营养支持治疗途径为肠外营养、肠内营养,免疫营养支持治疗时间为术后对两组患者住院时间无影响,免疫营养组仍显著短于常规营养组,差异均有统计学意义($WMD=-2.55, -3.10, -4.33, -2.55, -4.22, -3.28, 95\% CI: -3.18 \sim -1.91, -5.57 \sim -0.63, -5.09 \sim -3.57, -3.18 \sim -1.91, -4.95 \sim -3.49, -4.45 \sim -2.11, P<0.05$)。

2.2.6 住院费用:2 篇文献报道了免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者住院费用比较^[29-30]。各研究间无明显异质性($I^2=0, P>0.10$),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示:免疫营养组行肝切除术患者住院费用显著高于常规营养组,差异有统计学意义($MD=11.86, 95\% CI: 10.96 \sim 12.77, P<0.05$)。见图 7。



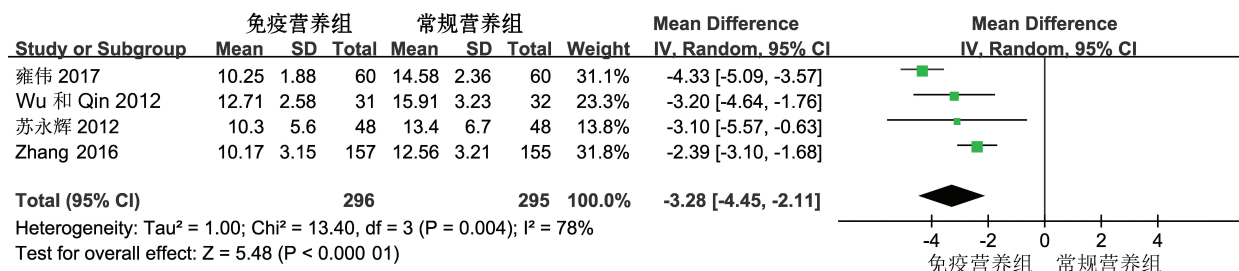
注:免疫营养组患者围术期予免疫营养支持治疗,常规营养组患者围术期予常规营养支持治疗

图 4 免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者术后肝衰竭发生率比较的 Meta 分析结果



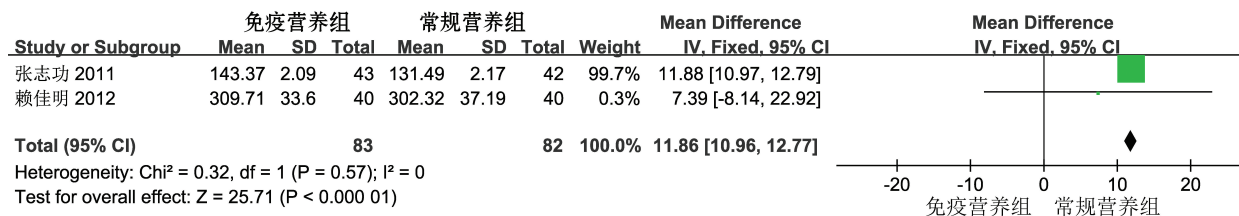
注:免疫营养组患者围术期予免疫营养支持治疗,常规营养组患者围术期予常规营养支持治疗

图 5 免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者围术期病死率比较的 Meta 分析结果



注:免疫营养组患者围术期予免疫营养支持治疗,常规营养组患者围术期予常规营养支持治疗

图6 免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者住院时间比较的 Meta 分析结果



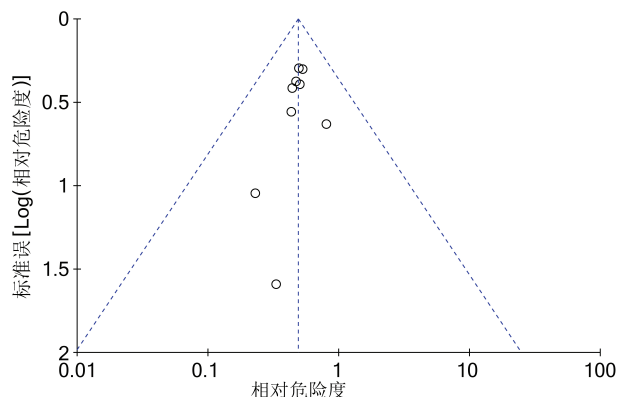
注:免疫营养组患者围术期予免疫营养支持治疗,常规营养组患者围术期予常规营养支持治疗

图7 免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者住院费用比较的 Meta 分析结果

亚组分析结果显示:免疫营养成分为 ω -3 不饱和脂肪酸,免疫营养支持治疗途径为肠外营养,免疫营养支持治疗时间为术后对两组患者住院费用无影响,免疫营养组仍显著高于常规营养组,差异均有统计学意义 ($WMD = 11.86$, 11.86 , 11.86 , $95\% CI: 10.96 \sim 12.77$, $10.96 \sim 12.77$, $10.96 \sim 12.77$, $P < 0.05$)。

2.3 发表偏倚分析

对免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者术后感染性并发症发生率比较的 Meta 分析 9 篇纳入文献发表偏倚采用漏斗图检验结果显示:以术后感染性并发症发生率为指标进行漏斗图分析,见图中各点大致分布在倒置漏斗内,且对称性较好,发表偏倚对 Meta 分析结果影响较小。见图 8。



注:免疫营养组患者围术期予免疫营养支持治疗,常规营养组患者围术期予常规营养支持治疗

图8 免疫营养组与常规营养组行肝切除术患者术后感染性并发症发生率比较的 Meta 分析 9 篇纳入文献发表偏倚漏斗图

3 讨论

肝切除术患者常合并不同程度的肝炎或肝硬化及营养不良,加之肝脏解剖结构特殊,导致肝切除术难度和创伤大^[33-35]。手术创伤引起肝脏缺血再灌注损伤,产生严重应激和炎症反应,加重患者营养不良,最终可能引起预后不良^[36-38]。因此,肝切除术围术期合理的营养支持治疗尤为重要。

免疫营养支持治疗是在常规营养配方中加入特殊营养物质,不仅为患者提供必要的氮和热量,还可改善机体免疫状况,减轻术后应激和炎症反应,近年来逐渐被重视和应用^[39-44]。目前临床应用的免疫营养物质主要有 ω -3 多不饱和脂肪酸、谷氨酰胺、精氨酸、核苷酸、益生菌等^[45-46]。 ω -3 多不饱和脂肪酸是目前研究和应用较多的免疫营养物质,可减少炎症介质产生和释放,调节机体创伤及应激状态下的过度炎症反应^[47-49]。谷氨酰胺是人体含量最多的氨基酸,可减轻细胞炎症反应,维护肠黏膜屏障功能^[50]。精氨酸在循环免疫调控、胶原合成、创面愈合等方面起重要作用^[51-52]。核苷酸可对创伤引起的免疫功能缺失起修复作用,同时促进肝脏生理功能恢复^[53]。益生菌可维护肠黏膜屏障功能及肠道内微生态平衡,改善肠道对营养物质的吸收^[54-55]。但目前国内外关于肝切除术围术期行免疫营养支持治疗的研究较少,其安全性和有效性仍存在争议。

本研究结果显示:与常规营养支持治疗比较,免疫营养支持治疗可显著降低行肝切除术患者术后总体并发症发生率、术后感染性并发症发生率、术后肝

衰竭发生率,缩短住院时间。这可能得益于免疫营养支持治疗可控制术后炎症反应,促进肝细胞再生及生理功能恢复,改善患者免疫状况^[39-41]。已有研究结果显示:术后并发症发生率是影响患者住院时间的重要因素^[56]。这可能也是免疫营养支持治疗缩短患者住院时间的原因之一。本研究结果还显示:两组患者围术期病死率比较,差异无统计学意义。这提示免疫营养支持治疗安全、可行。同时,本研究结果显示:免疫营养组行肝切除术患者住院费用显著高于常规营养组。这可能是由于本研究纳入 Meta 分析文献中,仅有 2 篇报道住院费用,可能存在选择偏倚风险。

本研究根据免疫营养成分、免疫营养支持治疗途径和时间对纳入文献进行亚组分析,其结果显示:3 者对患者术后总体并发症发生率、围术期病死率、住院时间、住院费用均无影响;免疫营养成分为 ω -3 不饱和脂肪酸、肠内营养合剂,免疫营养支持治疗途径为肠外营养、肠内营养,免疫营养支持治疗时间为术后、术前对患者术后感染性并发症发生率无影响;免疫营养成分为 ω -3 不饱和脂肪酸、免疫营养支持治疗途径为肠外营养、免疫营养支持治疗时间为术后对两组患者术后肝衰竭发生率无影响。这与 Zhang 等^[57]的 Meta 分析结果不一致。Zhang 等^[57]的研究结果显示:仅术后行免疫营养支持治疗,才可降低行肝切除术患者术后总体并发症发生率、术后感染性并发症发生率,缩短住院时间;仅免疫营养成分为 ω -3 不饱和脂肪酸,才可降低患者术后总体并发症发生率。这可能是由于 Zhang 等^[57]的 Meta 分析仅纳入了 8 篇 RCT,结论偏倚风险较大。

本研究亚组分析结果还显示:免疫营养支持治疗时间为围术期时,免疫营养组患者术后感染性并发症发生率变得无优势;免疫营养成分为肠内营养合剂、免疫营养支持治疗途径为肠内营养、免疫营养支持治疗时间为术前时,免疫营养组患者术后肝衰竭发生率变得无优势。这可能是由于相应分析均仅有 1 篇相关文献,选择偏倚风险大。

尽管本研究严格遵循 PRISMA 标准检索、筛选文献和提取数据,且免疫营养组与常规营养组患者基线资料具有可比性,但仍存在一定局限性:(1)纳入研究样本量较少,且多数研究来自国内,可能存在发表偏倚。(2)仅纳入中文和英文文献,可能有部分符合标准的文献未纳入。(3)各研究中患者疾病诊断及术前营养状况、给予免疫营养物质剂量不同,但因纳入文献数量较少,本研究中未对其行进一步

亚组分析。

综上,肝切除术患者围术期予免疫营养支持治疗安全、可行,与常规营养支持治疗比较,不增加围术期病死率,可显著降低患者术后总体并发症发生率、术后感染性并发症发生率、术后肝衰竭发生率,缩短住院时间。但本研究结果尚需更多大样本、多中心、高质量 RCT 数据进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sate M, Tateishi R, Yasunaga H, et al. Mortality and morbidity of hepatectomy, radiofrequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47 (10): 1125-1133. DOI: 10.1007/s00535-012-0569-0.
- [2] She WH, Chan AC, Cheung TT, et al. Short- and long-term impact of reoperation for complications after major hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. *Surgery*, 2016, 160 (5): 1236-1243. DOI: 10.1016/j.surg.2016.06.008.
- [3] Dasari BV, Rahman R, Khan S, et al. Safety and feasibility of an enhanced recovery pathway after a liver resection: prospective cohort study [J]. *HPB*, 2015, 17 (8): 700-706. DOI: 10.1111/hpb.12447.
- [4] Mezhir J. Failure to rescue as a source of variation in hospital mortality after hepatic surgery [J]. *Br J Surg*, 2014, 101 (7): 836-846. DOI: 10.1002/bjs.9533.
- [5] Miyata T, Yamashita YI, Higashi T, et al. The prognostic impact of controlling nutritional status (CONUT) in intrahepatic cholangiocarcinoma following curative hepatectomy: a retrospective single institution Study [J]. *World J Surg*, 2017, 42 (4): 1085-1091. DOI: 10.1007/s00268-017-4214-1.
- [6] Ji F, Liang Y, Fu S, et al. Prognostic value of combined preoperative prognostic nutritional index and body mass index in HCC after hepatectomy [J]. *HPB*, 2017, 19 (8): 695-705. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.04.008.
- [7] Goonetilake KS, Hathurusinghe HR, Burden S, et al. Nutritional and anthropometric assessment of the scope for dietary optimization during staging prior to pancreaticoduodenectomy [J]. *JOP*, 2008, 9: 415-421.
- [8] Bröehner AC, Toil P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2009, 17: 43. DOI: 10.1186/1757-7241-17-43.
- [9] Le Roy B, Dupré A, Gallon A, et al. Liver hypertrophy: Underlying mechanisms and promoting procedures before major hepatectomy [J]. *J Visc Surg*, 2018, 155 (5): 393-401. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2018.03.005.
- [10] Braga M, Sandrucci S. Perioperative nutrition in cancer patients [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42 (6): 751-753. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.006.
- [11] Braga M. Perioperative immunonutrition and gut function [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2012, 15 (5): 485-488. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283567d8f.
- [12] Scislo L, Pach R, Nowak A, et al. The impact of postoperative enteral immunonutrition on postoperative complications and survival in gastric cancer patients—randomized clinical trial [J]. *Nutr Cancer*, 2018, 13: 1-7. DOI: 10.1080/01635581.2018.1445770.
- [13] Cheng Y, Zhang J, Zhang L, et al. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18 (1): 11. DOI: 10.1186/s12876-018-0741-y.

- [14] Qiang H, Hang L, Shui SY. The curative effect of early use of enteral immunonutrition in postoperative gastric cancer: a meta-analysis[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2017, 63(3):285-292. DOI:10.23736/S1121-421X.16.02322-9.
- [15] Xu J, Sun X, Xin QQ, et al. Effect of immunonutrition on colorectal cancer patients undergoing surgery: a meta-analysis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2018, 33(3):273-283. DOI:10.1007/s00384-017-2958-6.
- [16] Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1):11-48. DOI:10.1016/j.clnu.2016.07.015.
- [17] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration[J]. *BMJ*, 2009, 339:b2700. DOI:10.1136/bmj.b2700.
- [18] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [M]. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2011.
- [19] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2005, 5:13. DOI:10.1186/1471-2288-5-13.
- [20] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414):557-560. DOI:10.1136/bmj.327.7414.557.
- [21] Mikagi K, Kawahara R, Kinoshita H. Effect of preoperative immunonutrition in patients undergoing hepatectomy: a randomized controlled trial[J]. *Kurume Med J*, 2011, 58(1):1-8.
- [22] Wu Z, Qin J. Omega-3 fatty acid improves the clinical outcome of hepatectomized patients with hepatitis B virus (HBV)-associated hepatocellular carcinoma[J]. *J Biomed Res*, 2012, 26(6):395-399. DOI:10.7555/JBR.26.20120058.
- [23] Cockbain AJ, Volpato M, Race AD, et al. Anticancer activity of the omega-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid[J]. *Gut*, 2014, 63(11):1760-1768. DOI:10.1136/gutjnl-2013-306445.
- [24] Seguin P, Locher C, Boudjema K, et al. Effect of a perioperative nutritional supplementation with oral impact® in patients undergoing hepatic surgery for liver cancer: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study[J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(3):464-472. DOI:10.1080/01635581.2016.1153670.
- [25] Uno H, Furukawa K, Suzuki D, et al. Immunonutrition suppresses acute inflammatory responses through modulation of resolvin E1 in patients undergoing major hepatobiliary resection[J]. *Surgery*, 2016, 160(1):228-236. DOI:10.1016/j.surg.2016.01.019.
- [26] Gong Y, Liu Z, Liao Y, et al. Effectiveness of ω -3 polyunsaturated fatty acids based lipid emulsions for treatment of patients after hepatectomy: a prospective clinical trial[J]. *Nutrients*, 2016, 8(6): pii:E357. DOI:10.3390/nu8060357.
- [27] Zhang B, Wei G, Li R, et al. n-3 fatty acid-based parenteral nutrition improves postoperative recovery for cirrhotic patients with liver cancer: A randomized controlled clinical trial[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(5):1239-1244. DOI:10.1016/j.clnu.2016.08.002.
- [28] 王云玲,曹景玉,吴力群,等. ω -3 脂肪酸对肝部分切除术后患者炎症反应和免疫功能的影响[J]. *中华临床营养杂志*, 2011, 19(3):162-166. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2011.03.007.
- [29] 张志功,耿小平,赵红川,等. ω -3 多不饱和脂肪酸在肝切除病人中的应用研究[J]. *肠外与肠内营养*, 2011, 18(1):21-27. DOI:10.3969/j.issn.1007-810X.2011.01.007.
- [30] 赖佳明,王恕同,李薇,等. ω -3 (鱼油)脂肪乳对肝癌肝切除术后患者炎症反应和凝血功能的影响[J]. *中华临床营养杂志*, 2012, 20(5):269-273. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2012.05.002.
- [31] 苏永辉,侯冰宗,贾英斌,等.肝癌肝切除术后早期免疫增强型肠内营养对患者结局的影响[J]. *中华临床营养杂志*, 2012, 20(5):302-305. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2012.05.008.
- [32] 雍伟.早期肠内免疫微生态营养对原发性肝癌患者术后临床疗效的影响[J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(3):328-332. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2017.03.018.
- [33] Walcott-Sapp S, Billingsley KG. Preoperative optimization for major hepatic resection[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2018, 403(1):23-35. DOI:10.1007/s00423-017-1638-x.
- [34] Bloemen JG, Olde Damink SW, Venema K, et al. Short chain fatty acids exchange: Is the cirrhotic, dysfunctional liver still able to clear them? [J]. *Clin Nutr*, 2010, 29(3):365-369. DOI:10.1016/j.clnu.2009.10.002.
- [35] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会.精准肝切除术专家共识[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(9):883-893. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.09.001.
- [36] Takagi K, Yagi T, Umeda Y, et al. Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score for Assessment of Prognosis Following Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma[J]. *World J Surg*, 2017, 41(9):2353-2360. DOI:10.1007/s00268-017-3985-8.
- [37] 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. DOI:10.1097/MD.0000000000002006.
- [38] Huang L, Li J, Yan JJ, et al. Prealbumin is predictive for postoperative liver insufficiency in patients undergoing liver resection[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(47):7021-7025. DOI:10.3748/wjg.v18.i47.7021.
- [39] Chow O, Barbul A. Immunonutrition: role in wound healing and tissue regeneration[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2014, 3(1):46-53. DOI:10.1089/wound.2012.0415.
- [40] Marik PE, Flemmer M. Immunonutrition in the surgical patient [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2012, 78(3):336-342.
- [41] Aida T, Furukawa K, Suzuki D, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy[J]. *Surgery*, 2014, 155(1):124-133. DOI:10.1016/j.surg.2013.05.040.
- [42] 朱彬,邹聪聪,郑昕.终末期肝病的营养不良评价体系和营养支持治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(9):1699-1706. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2017.09.014.
- [43] 徐男,王庆丰,平雅,等.感染患者营养支持研究进展[J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(4):101-104. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2019.04.024.
- [44] 董炎,张水军.肝移植术后肠内营养和肠外营养选择的研究进展[J]. *中华器官移植杂志*, 2018, 39(5):311-314. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2018.05.013.
- [45] 黎介寿.免疫营养的现状[J]. *肠外与肠内营养*, 2012, 19(6):321-323. DOI:10.3969/j.issn.1007-810X.2012.06.001.
- [46] Moya P, Miranda E, Soriano-Irigaray L, et al. Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(11):4946-4953. DOI:10.1007/s00464-016-4836-7.
- [47] Sultan J, Griffin SM, Di Franco F, et al. Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(3):346-355. DOI:10.1002/bjs.7799.
- [48] Linecker M, Limani P, Kambakamba P, et al. Omega-3 Fatty Acids Protect Fatty and Lean Mouse Livers After Major Hepatectomy[J]. *Ann Surg*, 2017, 266(2):324-332. DOI:10.1097/SLA.0000000000001968.
- [49] 赵明利,孙凯,张剑明,等.鱼油脂肪乳对克罗恩病患者肠切除术后感染风险影响的前瞻性研究[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(12):1199-1203. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.12.007.

- [50] Osaki Y, Nishikawa H. Treatment for hepatocellular carcinoma in Japan over the last three decades: Our experience and published work review [J]. *Hepatol Res*, 2015, 45 (1): 59-74. DOI: 10.1111/hepr.12378.
- [51] Banerjee S, Garrison LP, Danel A, et al. Effects of arginine-based immunonutrition on inpatient total costs and hospitalization outcomes for patients undergoing colorectal surgery [J]. *Nutrition*, 2017, 42: 106-113. DOI: 10.1016/j.nut.2017.06.002.
- [52] Rosenthal MD, Carrott PW, Patel J, et al. Parenteral or enteral arginine supplementation safety and efficacy [J]. *J Nutr*, 2016, 146 (12): 2594S-2600S. DOI: 10.3945/jn.115.228544.
- [53] Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. Chronic enteropathy and feeding [J]. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*, 2007, 59: 115-131. DOI: 10.1159/000098531.
- [54] Giamarellos-Bourboulis EJ, Bengmark S, Kanellakopoulou K, et al. Pro- and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries [J]. *J Trauma*, 2009, 67 (4): 815-821. DOI: 10.1097/TA.0b013e31819d979e.
- [55] 侯捷, 刘立新. 益生菌制剂对非酒精性脂肪性肝病治疗价值的 Meta 分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34 (12): 2624-2630. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.12.023.
- [56] Klek S, Kulig J, Sierzega M, et al. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial [J]. *Ann Surg*, 2008, 248 (2): 212-220. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318180a3c1.
- [57] Zhang C, Chen B, Jiao A, et al. The benefit of immunonutrition in patients undergoing hepatectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (49): 86843-86852. DOI: 10.18632/oncotarget.20045.

(收稿日期: 2019-07-26)

本文引用格式

管皓楠, 黄强, 刘臣海, 等. 肝切除术围术期免疫营养支持治疗临床疗效的 Meta 分析 [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18 (10): 951-959. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.10.011.

Guan Haonan, Huang Qiang, Liu Chenhai, et al. Clinical efficacy of immunonutrition support in perioperative period of hepatectomy: a Meta analysis [J]. *Chin J Dig Surg*, 2019, 18 (10): 951-959. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.10.011.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊可直接使用英文缩写词的常用词汇

本刊将允许作者对下列比较熟悉的常用词汇直接使用英文缩写词, 即在论文中第 1 次出现时, 可以不标注中文全称。

AFP	甲胎蛋白	FTTC	异硫氰酸荧光素	MODS	多器官功能障碍综合征
Alb	白蛋白	GAPDH	3-磷酸甘油醛脱氢酶	MTT	四甲基偶氮唑蓝
ALP	碱性磷酸酶	GGT	γ -谷氨酰转移酶	NK 细胞	自然杀伤细胞
ALT	丙氨酸氨基转移酶	HAV	甲型肝炎病毒	OR	优势比
AST	天冬氨酸氨基转移酶	Hb	血红蛋白	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AMP	腺苷一磷酸	HBV	乙型肝炎病毒	PaO ₂	动脉血氧分压
ADP	腺苷二磷酸	HBeAg	乙型肝炎 e 抗原	PBS	磷酸盐缓冲液
ATP	腺苷三磷酸	HBsAg	乙型肝炎表面抗原	PCR	聚合酶链反应
ARDS	急性呼吸窘迫综合征	HCV	丙型肝炎病毒	PET	正电子发射断层显像术
β -actin	β -肌动蛋白	HE	苏木素-伊红	PLT	血小板
BMI	体质量指数	HEV	戊型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	血尿素氮	HIFU	高强度聚焦超声	PTC	经皮肝穿刺胆道造影
CEA	癌胚抗原	HR	风险比	PTCD	经皮经肝胆管引流
CI	可信区间	IBil	间接胆红素	RBC	红细胞
Cr	肌酐	ICG R15	吲哚菁绿 15 min 滞留率	RFA	射频消融术
CT	X 线计算机体层摄影术	IFN	干扰素	RR	相对危险度
DAB	二氨基联苯胺	Ig	免疫球蛋白	RT-PCR	逆转录-聚合酶链反应
DAPI	4,6-二脒基-2-苯基吲哚二盐酸	IL	白细胞介素	TACE	经导管动脉内化疗栓塞术
DBil	直接胆红素	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体	TBil	总胆红素
DMSO	二甲基亚砷	抗-HBe	乙型肝炎 e 抗体	TC	总胆固醇
DSA	数字减影血管造影术	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	LC	腹腔镜胆囊切除术	TGF	转化生长因子
ELISA	酶联免疫吸附试验	LDH	乳酸脱氢酶	TNF	肿瘤坏死因子
ERCP	内镜逆行胰胆管造影	MMPs	基质金属蛋白酶	TP	总蛋白
EUS	内镜超声	MRCP	磁共振胰胆管成像	WBC	白细胞
		MRI	磁共振成像	VEGF	血管内皮生长因子