

· 综述 ·

## 围手术期胰岛素抵抗相关营养干预的研究进展

杨荃冉, 刘英华\*

(中国人民解放军总医院第一医学中心营养科, 北京 100853)

**【摘要】** 胰岛素抵抗 (IR) 是围手术期常见并发症, 严重影响患者预后, 其机制主要与手术应激、炎症反应及代谢变化干扰胰岛素通路有关。围手术期营养管理在改善 IR 方面具有重要意义。本文阐述了围手术期 IR 的流行病学特征及发生机制, 探讨了不同营养干预策略对围手术期 IR 的影响, 包括术前营养评估、降糖药物的应用以及加速康复外科方案, 特别强调脂肪酸在调节围手术期 IR 中的重要作用。本文对围手术期营养管理的最新进展进行综述, 旨在为预防和管理围手术期 IR 提供参考。

**【关键词】** 胰岛素抵抗; 围手术期; 脂肪酸; 营养干预; 加速康复外科

**【中图分类号】** R151; R587

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.05.082

## Progress on nutrition intervention related to perioperative insulin resistance

Yang Jinran, Liu Yinghua\*

(Department of Nutrition, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**【Abstract】** Insulin resistance (IR), a prevalent complication in the perioperative period, significantly impacts patient outcomes, and its pathogenesis may be related with insulin signaling pathways disrupted by surgical stress, inflammatory responses, and metabolic changes. Effective nutritional management is critical for reversing IR during this period. In this article, we elucidated the epidemiology and pathophysiology of perioperative IR, discussed the impact of different nutrition intervention strategies on the condition, such as preoperative nutritional assessment, hypoglycemic agents, and enhanced recovery after surgery protocols, and focused on the role of fatty acids in modulating the resistance. Furthermore, we reviewed the recent progress on perioperative nutritional management, aiming to provide reference for the prevention and management of perioperative IR.

**【Key words】** insulin resistance; perioperative period; fatty acids; nutrition intervention; enhanced recovery after surgery

*This work was supported by the Project of National Food Safety Standard (spaq-2023-36).*

*Corresponding author: Liu Yinghua, E-mail: liuyinghua77@163.com*

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是指外周和 (或) 中枢靶组织对胰岛素的反应减弱, 使葡萄糖摄取受限<sup>[1]</sup>, 导致胰岛  $\beta$  细胞分泌更多的胰岛素, 从而引起高胰岛素血症, 并可能导致糖代谢紊乱。正常情况下, 胰岛素通过促进葡萄糖的摄取和利用来维持血糖的稳定。当 IR 发生时, 细胞对胰岛素信号反应迟钝, 引发高血糖症。IR 是 2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病和动脉粥样硬化性心血管疾病等代谢性疾病的基础, 其机制复杂, 涉及遗传、环境、炎症等因素。围手术期由于手术应激、炎症反应和代谢需求的变化, IR 尤为常见, 可导致术后高血糖, 增加 30% 的术后感染风险<sup>[2]</sup> 并与伤口愈合延迟、死亡率及主要并发症发生率增加相关。手术创伤、麻醉

药物、炎症反应可加重 IR, 导致血糖的控制进一步恶化。

因此, IR 在围手术期的管理中具有重要临床意义。营养干预在围手术期中起关键作用, 通过提供适当的营养支持, 优化代谢状态、改善胰岛素敏感性、降低血糖, 减少术后并发症和感染的风险。尽管多种干预方法已被提出, 围手术期 IR 问题仍未完全解决。本文将对围手术期 IR 的研究现状及营养干预进行综述。

### 1 围手术期 IR 的流行病学特征

#### 1.1 发生率

围手术期 IR 发生率因手术类型和患者群体

收稿日期: 2024-08-13; 接受日期: 2024-11-20

基金项目: 国家级食品安全国家标准项目 (spaq-2023-36)

通信作者: 刘英华, E-mail: liuyinghua77@163.com

的不同而有所差异。普通手术后 IR 发生率为 20%~40%,心脏手术后更高达 80%<sup>[3]</sup>。有研究表明,择期胆囊切除术患者术后第 1 天胰岛素敏感性显著下降,恢复期可达 20 d<sup>[4]</sup>。肥胖和糖尿病患者更易发生 IR,手术应激进一步加剧了这种情况。肥胖患者因体内脂肪组织释放的脂质和激素影响胰岛素功能,从而更易出现 IR。糖尿病患者因胰岛素分泌不足或作用不足,手术应激下更易发生 IR,术后 IR 发生率为 40%<sup>[5]</sup>。

## 1.2 影响因素

患者的疾病状态、术前的营养管理、手术方式、禁食禁饮、镇痛及术后血糖管理均会影响围手术期 IR。糖耐量异常状态、高龄、肥胖、营养失衡、微量营养素缺乏和药物应用等是增加围手术期 IR 风险的因素<sup>[6]</sup>。体质指数(body mass index, BMI)和糖化血红蛋白含量可作为预测 IR 发生的指标<sup>[7]</sup>。术后 IR 的发生主要涉及两个原因:(1)手术创伤触发神经内分泌及炎症因子变化,诱导儿茶酚胺、皮质醇等激素释放,导致心血管张力增加、呼吸模式改变、免疫抑制、炎症反应等,最终导致 IR<sup>[8]</sup>;(2)术前长期禁饮禁食引发口渴、饥饿和焦虑,增加蛋白质消耗,影响代谢和酸碱平衡,促使术后 IR 的发生。因此,减少应激反应在围手术期管理中至关重要,有助于降低术后 IR 的发生风险。

## 2 围手术期 IR 的生理机制

### 2.1 炎症反应与 IR

手术创伤诱导系统性炎症反应,增加促炎因子的释放如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ),这些炎症因子通过多种机制干扰胰岛素信号,降低组织对胰岛素的敏感性<sup>[9]</sup>,其中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 在炎症或感染发生时呈过表达状态,促进炎症反应。TNF- $\alpha$  通过激活 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$  (I $\kappa$ B kinase beta, IKK $\beta$ ) 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路,抑制胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)丝氨酸位点磷酸化,进一步影响胰岛素信号传递。

### 2.2 激素与 IR

围手术期应激反应通过激活神经内分泌系统显著影响代谢状态,诱发或加剧 IR。应激反应包括交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的活跃,导致胰高血糖素、儿茶酚胺(如肾上腺素和去甲肾上腺素)和皮质醇的释放增加,促进糖异生并降低

组织对胰岛素的敏感性<sup>[10]</sup>。胰岛素与受体结合,受到多种因素的影响,干扰外周组织对胰岛素的利用和吸收,进而导致外周组织对胰岛素的敏感性降低,导致 IR 发生及血糖升高。

## 3 围手术期 IR 营养管理

### 3.1 术前营养评估

术前营养评估是围手术期管理中的重要组成部分,为个性化营养干预方案提供基础,对优化术后胰岛素反应至关重要。术前营养不良会增加术后并发症的风险,如感染、延迟愈合和术后 IR。评估内容包括 BMI 测量、膳食调查、血清白蛋白水平、前白蛋白水平、总淋巴细胞计数等指标,筛查出营养不良风险的患者。研究表明,术前营养支持可以改善免疫功能和伤口愈合能力,减少术后感染及并发症<sup>[11]</sup>。措施包括增加蛋白质、能量摄入,补充维生素、矿物质以及肠内或肠外营养支持。

### 3.2 药物治疗

在围手术期管理中,使用胰岛素和其他降糖药物控制术后血糖水平是一个关键策略。胰岛素治疗在术后管理中的作用显著,尤其是糖尿病患者,能通过调整剂量和频率有效控制血糖,降低术后并发症的发生率。此外,口服降糖药物如二甲双胍通过提高外周组织对胰岛素的敏感性,降低肝糖原输出,从而控制血糖水平。研究表明,二甲双胍不仅改善术后血糖,还能缓解术后 IR<sup>[12]</sup>。此外,胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂和二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂等新型降糖药物也通过不同机制改善血糖并降低术后 IR<sup>[13]</sup>。

### 3.3 加速康复外科

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念于 1997 年由丹麦外科医师 Kehlet 提出,旨在通过优化围手术期各环节,减少术后并发症,缩短住院时间,加速康复的效果<sup>[14]</sup>。ERAS 建议术前 10 h 饮用 12.5% 碳水化合物溶液 800 ml,术前 2 h 饮用 $\leq 400$  ml<sup>[15]</sup>。传统禁饮禁食方案为术前禁饮 4~6 h,禁食 8~12 h,目的是预防麻醉期间发生返流误吸。与传统方案相比,ERAS 术前口服碳水化合物溶液可显著缩短禁饮禁食时间,且不增加返流误吸风险,还能减轻术前不适反应,缓解代谢分解,降低术后 IR,缩短住院时间。一项荟萃分析结果显示,术前碳水化合物治疗使患者住院时间缩短 20%,术后 IR 减轻 50%<sup>[16]</sup>。

传统观点认为术后长时间禁饮禁食有助于预防吻合口瘘,但延长禁食可能影响营养状况、增加应激反应及住院时间。ERAS 提倡术后早期肠内营养(early enteral nutrition,EEN),改善 IR、肌肉功能和伤口愈合,促进肠道功能恢复,降低肺炎、败血症和肠梗阻等并发症的发生率。研究显示,EEN 有助于减轻胃癌患者术后 IR<sup>[17]</sup>。

## 4 脂肪酸在 IR 营养管理中的作用

### 4.1 脂肪酸类型和 IR

脂肪酸根据碳链长短不同,可分为短链、中链和长链脂肪酸;根据碳氢链饱和程度可分为饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸。脂肪酸在 IR 的调节中扮演着关键角色,不同类型的脂肪酸对 IR 影响各异。膳食中摄入较多不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acids,UFA)可能会降低 IR 风险<sup>[18]</sup>。

多不饱和脂肪酸包括  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 不饱和脂肪酸, $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids,PUFAs)如  $\alpha$ -亚麻酸(alpha-linolenic acid,ALA)和二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid,EPA)具有抗炎作用,改善胰岛素敏感性<sup>[19]</sup>。相反, $\omega$ -6 PUFAs 如亚油酸(linoleic acid,LA)高摄入量可能促进炎症反应,加重 IR。中链甘油三酯(medium chain triglyceride,MCT)是由 6~12 个碳原子组成,易消化吸收、代谢快,抑制体脂蓄积、改善胰岛素抵抗及炎症反应<sup>[20]</sup>。短链脂肪酸(short-chain fatty acids,SCFAs)如乙酸、丙酸和丁酸是肠道微生物群衍生的代谢产物,通过影响肠道 GLP-1 的分泌间接影响肌肉胰岛素敏感性和葡萄糖代谢。有研究表明,乙酸和丁酸能改善肌肉葡萄糖代谢,从而提高胰岛素敏感性<sup>[21]</sup>。丙酸和丁酸通过与 G 蛋白偶联受体结合,调节外周组织的能量代谢和胰岛素敏感性<sup>[22]</sup>。因此,脂肪酸类型对 IR 的调节至关重要,不同类型的脂肪酸应合理搭配以改善胰岛素敏感性。

### 4.2 脂肪酸在围手术期 IR 的应用现状

围手术期应激反应常加剧 IR,合理应用脂肪酸补充剂可调节炎症、改善营养水平,从而减轻 IR,降低术后感染并发症。目前,研究初步证实了  $\omega$ -3 PUFAs 在改善围手术期 IR 方面的潜力,但其最优时机、剂量和种类仍需进一步探讨。LA 和 ALA 的衍生物可以调节许多代谢和炎症途径,其转化取决于  $\omega$ -6 和  $\omega$ -3 的摄入比例。目前,研究认为 1:1 至 5:1 的  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 比例对人体健康最佳<sup>[23]</sup>。此外,一项研究表明,高 LA/ALA 比值与 IR 的标志物如胰岛素抵抗指数呈正相关,建议 LA/ALA 比值<5,以平

衡  $\omega$ -6 和  $\omega$ -3 PUFAs 的比例<sup>[24]</sup>。减少  $\omega$ -6 PUFAs 和增加  $\omega$ -3 PUFAs 的摄入,有助于改善 IR 和肥胖等疾病的临床营养<sup>[25]</sup>。研究发现,术前输注含 MCT 的脂肪乳剂可降低冠状动脉旁路移植术后血糖及胰岛素水平<sup>[26]</sup>。尽管 SCFAs 在改善 IR 方面的证据增加,但大多来源于动物实验,其在人体中的临床相关性和代谢影响仍需进一步研究。

### 4.3 脂肪酸的应用前景

未来研究应聚焦脂肪酸在围手术期 IR 管理中的应用,重点包括以下 3 个方面。(1)明确最佳脂肪酸类型。除 EPA 和二十二碳六烯酸(docosa-hexaenoic acid,DHA),ALA 在改善胰岛素敏感性方面的效果需深入研究。MCT 具有消化、吸收、转运、代谢快的特点<sup>[27]</sup>,可以改善胰岛素抵抗以及调节免疫系统功能<sup>[28]</sup>,在围手术期具有应用潜力。尽管 SCFAs 的研究多基于动物和体外实验,未来的研究应进一步探讨 SCFAs 在代谢中的具体机制,尤其是对不同组织(如脂肪组织和骨骼肌)的作用差异,为临床干预提供可能的研究方向。(2)确定最优补充时机。术前、术中和术后补充的效果各异,需要通过临床试验明确。研究表明,术前 EPA 给药可降低心脏手术后的 IR<sup>[29]</sup>。术中静脉输注  $\omega$ -3PUFAs (0.2 g/kg)也能显著降低 IR 和感染率<sup>[30]</sup>。(3)探索最优剂量。不同类型脂肪酸的剂量研究结果不一,需根据手术类型和患者健康状况进行个体化调整。脂肪酸在围手术期 IR 管理中具有广阔前景。通过进一步研究明确脂肪酸补充的最优时机、剂量和类型,可为围手术期患者提供更为个性化和精准的 IR 管理方案,改善患者预后并减少并发症的发生。

综上所述,围手术期 IR 管理具有重要临床意义,适当管理可降低术后并发症的风险,缩短住院时间,改善预后。目前已提出和实施多种营养干预方法,但围手术期 IR 的问题尚未完全解决。未来研究应更加关注个性化营养干预,根据患者需求制定营养方案,脂肪酸的应用尤为关键,通过精准营养干预调控脂肪酸摄入的比例、类型、剂量及补充时间,可优化胰岛素反应,改善围手术期 IR 效果,促进术后康复。验证不同干预措施的有效性需要更多大规模随机对照试验,尤其是 MCT 在降低血糖、抗炎及改善围手术期 IR 方面的作用和机制。

### 【参考文献】

- [1] Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2006, 20(3): 429-438. DOI: 10.1016/j.bpa.2006.02.004.
- [2] Pillinger NL, Robson JL, Kam P. Nutritional prehabilitation;

- physiological basis and clinical evidence[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2018, 46(5): 453–462. DOI: 10.1177/0310057X1804600505.
- [3] 刘凡凡, 周燕丰. 围手术期胰岛素抵抗及麻醉管理研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2020, 41(11): 1091–1095. DOI:10.3760/cma.j.cn321761-20191027-00155.
- [4] Thorell A, Efendic S, Gutniak M, *et al.* Insulin resistance after abdominal surgery[J]. *Br J Surg*, 1994, 81(1): 59–63. DOI: 10.1002/bjs.1800810120.
- [5] Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, *et al.* Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(4): 585–591. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818990d1.
- [6] Melvin A, O’Rahilly S, Savage DB. Genetic syndromes of severe insulin resistance[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2018, 50: 60–67. DOI: 10.1016/j.gde.2018.02.002.
- [7] Nakadate Y, Sato H, Sato T, *et al.* Body mass index predicts insulin sensitivity during cardiac surgery: a prospective observational study[J]. *Can J Anaesth*, 2018, 65(5): 551–559. DOI: 10.1007/s12630-018-1081-7.
- [8] Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Insulin resistance and elective surgery[J]. *Surgery*, 2000, 128(5): 757–760. DOI: 10.1067/msy.2000.107166.
- [9] 杨伟, 华琦. 衰老相关的慢性炎症与胰岛素抵抗的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(1): 68–71. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2017.01.016.
- [10] Khan AS, Gibson JM, Carlson GL, *et al.* Protein kinetics in human endotoxaemia and their temporal relation to metabolic, endocrine and proinflammatory cytokine responses[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(7): 767–775. DOI: 10.1002/bjs.9817.
- [11] Hirsch KR, Wolfe RR, Ferrando AA. Pre- and post-surgical nutrition for preservation of muscle mass, strength, and functionality following orthopedic surgery[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5):1675. DOI: 10.3390/nu13051675.
- [12] Barazzoni R, Deutz NEP, Biolo G, *et al.* Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: recommendations from the ESPEN expert group[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(2): 355–363. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.010.
- [13] Smith MD, McCall J, Plank L, *et al.* Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(8): CD009161. DOI: 10.1002/14651858.CD009161.pub2.
- [14] Braga M, Beratta L, Pecorelli N, *et al.* Enhanced recovery pathway in elderly patients undergoing colorectal surgery: is there an effect of increasing ages? Results from the perioperative Italian Society Registry[J]. *Updates Surg*, 2018, 70(1): 7–13. DOI: 10.1007/s13304-017-0474-4.
- [15] Weimann A, Braga M, Carli F, *et al.* ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(3): 623–650. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
- [16] Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading[J]. *Proc Nutr Soc*, 2002, 61(3): 329–336. DOI: 10.1079/PNS2002168.
- [17] Yao K, Zhang X, Huang Z, *et al.* Influence of early enteral nutrition (EEN) on insulin resistance in gastric cancer patients after surgery[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2013, 22(4): 537–542. DOI: 10.6133/apjcn.2013.22.4.02.
- [18] Chen X, Gu J, Huang Y. High dietary intake of unsaturated fatty acids is associated with improved insulin resistance — a cross-sectional study based on the NHANES database[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 216. DOI: 10.1186/s12944-023-01982-1.
- [19] IM DS. FFA4 (GPR120) as a fatty acid sensor involved in appetite control, insulin sensitivity and inflammation regulation[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 64: 92–108. DOI: 10.1016/j.mam.2017.09.001.
- [20] Geng S, Zhu W, Xie C, *et al.* Medium-chain triglyceride ameliorates insulin resistance and inflammation in high fat diet-induced obese mice[J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(3): 931–940. DOI: 10.1007/s00394-015-0907-0.
- [21] Gao Z, Yin J, Zhang J, *et al.* Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice[J]. *Diabetes*, 2009, 58(7): 1509–1517. DOI: 10.2337/db08-1637.
- [22] Lin HV, Frassetto A, Kowalk EJ, *et al.* Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones *via* free fatty acid receptor 3-independent mechanisms[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35240. DOI: 10.1371/journal.pone.0035240.
- [23] Lupette J, Benning C. Human health benefits of very-long-chain polyunsaturated fatty acids from microalgae[J]. *Biochimie*, 2020, 178: 15–25. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.04.022.
- [24] Takey M, Giannini DT, Kuschner MCC, *et al.* Association between polyunsaturated fatty acids intake and insulin resistance in Brazilian adolescents (ERICA Study)[J]. *Nutrition*, 2023, 111: 112051. DOI: 10.1016/j.nut.2023.112051.
- [25] Hao L, Chen CY, Nie YH, *et al.* Differential interventional effects of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on high fat diet-induced obesity and hepatic pathology[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24):17261. DOI: 10.3390/ijms242417261.
- [26] Hosny H, Ibrahim M, El-Siory W, *et al.* Comparative study between conventional fasting *versus* overnight infusion of lipid or carbohydrate on insulin and free fatty acids in obese patients undergoing elective on-pump coronary artery bypass grafting. A prospective randomized trial[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(3): 1248–1253. DOI:10.1053/j.jvca.2017.11.020.
- [27] Van Wymelbeke V, Himaya A, Louis-Sylvestre J, *et al.* Influence of medium-chain and long-chain triacylglycerols on the control of food intake in men[J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68(2): 226–234. DOI: 10.1093/ajcn/68.2.226.
- [28] He H, Liu K, Liu M, *et al.* The impact of medium-chain triglycerides on weight loss and metabolic health in individuals with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Nutr*, 2024, 43(8): 1755–1768. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.06.016.
- [29] Yamamoto T, Kajikawa Y, Otani S, *et al.* Protective effect of eicosapentaenoic acid on insulin resistance in hyperlipidemic patients and on the postoperative course of cardiac surgery patients: the possible involvement of adiponectin[J]. *Acta Med Okayama*, 2014, 68(6): 349–361. DOI: 10.18926/AMO/53024.
- [30] Feguri GR, Lima PRL, Franco AC, *et al.* Benefits of fasting abbreviation with carbohydrates and omega-3 infusion during CABG: a double-blind controlled randomized trial[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2019, 34(2): 125–135. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0336.