

肝癌患者围手术期营养支持进展

【作者】 张磊 毕新宇 赵平*

中国医学科学院肿瘤医院腹部外科 (北京 100021)

【摘要】 临床上肝癌患者由于多种原因常伴有营养不良,后者影响手术预后。本文就肝癌患者的围手术期营养治疗进展进行综述。

【关键词】 肝癌;围手术期;肠外营养;肠内营养

【中图分类号】 R735.7; R459.3

【文献标识码】 A

营养支持是指经口、肠道或肠外途径为患者提供较全面的营养素。目前临床上包括肠内和肠外营养。肝癌患者多数因营养物质代谢异常、摄入不足、消化吸收障碍、蛋白合成能力下降等原因而出现营养不良,致使术后并发症发生率增高,并与死亡率、住院时间等相关^[1]。围手术期营养支持的目的是为了维护脏器、组织和免疫功能,并促进机体康复和修复。现对肝癌患者围手术期营养治疗的进展综述如下。

1 营养治疗的指征

术前营养状态将影响手术患者的预后。虽然肝癌患者多数有营养不良,需要营养支持。但是术前无营养不良(指营养不足,不包括肥胖)的手术患者接受肠外营养其临床结局并无改善,感染并发症的发生率更高^[2]。因此,术前应对患者进行营养评定。需要指出的是,肝脏疾病患者机体组织的受损可能是不平衡的,部分患者即使处于严重的营养不良或疾病终末期,也不表现为明显消瘦,且可能存在肥胖^[3]。判定营养不良的简单标准有^[4]:成人体质指数[=体重(kg)除以身高(m)的平方]<18.5;最近1~2个月内体重下降超过5%;或者血浆白蛋白浓度<35g·L⁻¹。目前欧洲肠外肠内营养学会推荐使用主观全面评定法(SGA),其主要根据病史、体检结果对手术患者进行主观评定;我国中华医学会肠内肠外营养学会则推荐采用NRS 2002

(Nutrition Risk Screening 2002, NRS 2002)工具^[5-6],建议对有营养风险(NRS评分≥3分)的患者实施营养支持。需要注意的是,对于危重症患者,营养支持只有在生命体征稳定(血流动力学、呼吸功能稳定—包括药物、呼吸机等治疗措施控制下)的情况下才能进行^[7]。

2 治疗方式的选择

营养支持的方式包括肠内和肠外营养。肠外营养有很多弊端,如感染、可致肠黏膜萎缩等。肠内营养最突出的优点就是符合生理,能维护胃肠道和门静脉系统的器官结构和功能,包括肠黏膜屏障功能和胃肠道消化、吸收和分泌功能,改善门静脉和肝的血流灌注,避免胃肠道结构萎缩等。早期肠内营养有助于降低患者应激反应和分解代谢程度,缩短高代谢期,减少炎症介质释放,促进合成代谢和机体恢复,维持和改善肠道及机体免疫功能。目前的共识是只要患者肠道有功能或部分功能,且能耐受肠内喂养,要尽可能早期开始实施肠内营养。

Meta分析结果证实,80%的患者可以完全耐受肠内营养,另外10%可接受肠外和肠内营养混合形式的营养支持,其余10%的胃肠道不能使用,是选择肠外营养的适应证^[8]。因此,肝癌围手术期患者一般优先考虑给予肠内营养。肠内营养可通过口服或经胃幽门供给。如经由肠内途径无法满足能量需要时,可考虑联合应用肠外营养。对于胃肠道功能障

* 通讯作者:教授,博士,博士研究生导师, email dr. zhaoping@263.net

碍无法进行肠内营养的患者,应选择肠外营养,并建议应用完全肠外营养(TPN)。当从肠外营养向肠内营养过渡时,往往需要一个适应过程,此阶段可采取肠外营养和肠内营养联用支持的方式^[9]。

3 术前营养支持

以往围手术期的营养支持往往是在术后进行,术前常规的肠内营养支持比较少见,然而近年来的研究更加强术前营养支持。有资料显示,存在营养不良的大手术患者,术前10~14d的营养支持能降低手术并发症的发生率^[10]。术前应鼓励那些正常饮食不能满足能量需要的患者接受口服营养支持,并可在住院之前就开始肠内营养支持,且热量应达到 $35 \sim 40 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,蛋白 $1.2 \sim 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。此外,无胃瘫的择期手术患者不常规推荐再进行术前12h禁食。为了避免患者过早进入分解代谢状态,没有特殊的误吸风险及胃瘫的手术患者,建议仅需麻醉前2h禁水,6h禁食^[11]。

4 术后营养支持

大部分接受结肠切除术的患者,可以在术后数小时内开始经口摄入清淡流食,包括清水^[10]。肝癌患者术后理论上也可以尽早开始肠内营养或食物摄入。目前国内多在术后24h内对需要的患者进行管饲,对于部分肠内营养难以达到营养摄入目标的患者,可以肠内肠外联合应用或应用TPN。需要注意的是,临床上营养供给量以不增加机体的代谢负担为前提,目前术后多主张低热量营养支持,以避免热量供给过剩给机体带来的不良影响^[12-13]。目前相关报道关于肝癌患者的建议摄入量为 $30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

有关肠外营养,肝硬化患者术后普遍存在糖代谢异常,应注意输入葡萄糖的量及速度,控制血糖不超过 $11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,并注意监测血糖及应用胰岛素。临床上有时即使胰岛素用量增加,对降低血糖水平作用却明显减小,这时应该减少葡萄糖的用量^[16],可部分用果糖替代。果糖的代谢不依赖胰岛素调控,对血糖水平影响较小,并能减少胰岛素用量。需要注意的是果糖不宜过量使用,部分国家

将每天用量限定在25g以内。

手术后部分患者可出现腹水或肝性脑病。对于这些失代偿期出现腹水的患者,葡萄糖供给应占非蛋白总热量的50%~60%,其余40%~50%的热量由脂肪提供。中长链脂肪乳剂代谢迅速、氧化彻底、不在肝脏内沉积,目前被认为是理想的能源物质。需要注意的是要掌握脂肪乳剂的量和输注速度,对于失代偿期肝硬化患者,脂肪乳剂的应用量不宜超过 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,输注速度为 $0.11 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ^[17]。对于存在肝性脑病的患者,则主张以输注糖类为主,并保持糖类和蛋白质的比例均衡(一般为5:1)^[18]。

对于肝脏疾病患者,过度的限制蛋白摄入,将可能导致负氮平衡和不良结局。因此对于术后处于无腹水或肝性脑病的代偿期的患者,通常无需限制蛋白质的摄入。国外有资料表明,即使在肝性脑病患者,大部分患者对于 $1.2 \sim 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的蛋白摄入量亦能很好耐受^[19-20],甚至认为患者在肝性脑病期间限制蛋白摄入并无益处。这一结论尚有争议。而在我国,患者多为乙肝肝硬化,对于无肝性脑病的失代偿期患者,蛋白质的摄入量建议为 $1.0 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[17],肝性脑病患者则应控制蛋白摄入。需要注意的是,肝性脑病患者常已存在蛋白消耗,严格控制蛋白摄入容易造成全身状况恶化,增加感染等其他并发症的风险。应坚持个体化原则,控制蛋白摄入要适度,仅在患者出现昏迷后才严格控制蛋白质的摄入量,当患者神志开始清醒后,即可开始小剂量的蛋白摄入,待病情稳定或好转后再渐增;若肝昏迷出现复发,则需再度控制蛋白摄入。反复试探患者对蛋白的耐受力,掌握较适当的蛋白摄入量^[18]。

对于术后存在肝硬化失代偿或肝性脑病的患者,应给以含有支链氨基酸(BCAA)的肠内营养。富含BCAA的氨基酸可有效改善肝性脑病症状,在营养疗效方面则与其他平衡性氨基酸相同;需要接受肠外营养的患者,则可考虑经静脉补充BCAA。需要注意的是,目前关于BCAA临床疗效的研究结论并不一致,不推荐没有肝性脑病或肝功能不全的

患者常规使用静脉 BCAA^[21]。目前也不推荐将含有精氨酸的免疫肠内营养用于合并重度创伤、全身感染和危重症患者^[22-23]。

临床上肝癌患者多数年龄较大,常见合并有呼吸、心血管、泌尿以及消化系统等疾病。其围手术期治疗原则应作相应调整。

5 免疫营养

免疫营养是在标准营养配方中加入免疫营养物质进行营养支持的新方法。目前临床上用于免疫营养的成分包括谷氨酰胺、酪氨酸双肽、精氨酸、牛磺酸、 ω -3 不饱和脂肪酸、短链脂肪酸、维生素 C、维生素 E、微量元素、核苷和核苷酸、非淀粉多糖等^[24]。免疫营养不但可以改善患者的营养状况,而且有利于提高机体免疫力、控制急性炎症反应、保护肠黏膜屏障功能,减少并发症,以及缩短住院日和降低治疗费用。

关于营养免疫的时机,研究表明,免疫营养物质使用 5d 后才进入机体组织^[4],所以术前即应使用免疫营养。对于营养正常的患者,肠内免疫营养在围手术期使用与术前使用作用相当,可以改善术后免疫代谢反应,减少术后并发症。而在营养不良的患者中,肠内免疫营养的围手术期使用则比术前单独使用或使用标准肠内营养,在改善术后并发症及住院时间方面更有效。因此,应根据不同患者的营养状况选择治疗时机。如术前营养状态良好,仅术前使用 5d 肠内免疫营养即可。对有营养不良的患者则建议在围手术期应用,这有利于控制术后早期的免疫功能的损害,调控术后的炎症反应,增加细胞免疫,合成半衰期短的蛋白,并改善肠道微灌注及氧代谢。

6 合并糖尿病或应激性高血糖

肝脏疾病或肝功能不全时,机体糖原贮存、葡萄糖氧化利用和血糖的调节均发生相应改变。肝癌肝硬化患者常有葡萄糖耐量试验异常,并伴有高胰岛素血症和高胰高血糖素血症,部分患者可出现 2 型糖尿病,称之为肝源性糖尿病。在大手术、出血或感染等情况下,机体也往往处于胰岛素抵抗状

态。对于合并糖尿病或应激性高血糖的患者,使用营养支持的适应证与非糖尿病患者无区别^[25]。经口摄食不足或不能经口摄食且胃肠道有功能的糖尿病患者,首选肠内营养。临床上可选用糖尿病专用的肠内营养制剂如安素益力佳或瑞代。在血糖监测和血糖控制稳定的情况下,一些非糖尿病肠内营养配方也可用于糖尿病患者,但要避免过量过快地提供糖类。有条件时最好选用肠内营养泵缓慢持续滴入。应用过程中,应严密监测血糖,根据血糖变化调整营养液输注速度及胰岛素的用法与用量。对于需要肠外营养支持的患者,推荐采用“允许性低摄入”即低热量营养支持方案^[14,26]。

7 肠内营养制剂的选择

针对肝癌患者的肠内营养支持,目前临床上有多种制剂可供选择^[27]。标准型整蛋白制剂如能全素能够满足大部分患者的需求。对标准配方不耐受或吸收不良可考虑应用短肽配方制剂如百普素来加强吸收及蛋白质补充。与标准配方相比,短肽配方可明显改善氮吸收,提高内脏蛋白水平,增加体重,减少排便次数及粪便量,但不影响预后。

近年来,出现了免疫增强型肠内营养制剂如瑞能。针对肿瘤细胞采用葡萄糖酵解的方式获取能量,此类制剂采用高脂肪、低糖营养配方,并富含免疫增强物质核苷酸、 ω -3 不饱和脂肪酸及抗氧化剂维生素 A、C、E,可改善肿瘤患者免疫状况,提高机体的抗氧化能力。制剂中碳水化合物比例相对较低,也有利于喂养后血糖的控制。

关于糖尿病专用的营养制剂如瑞代,其广泛采用支链淀粉、膳食纤维和果糖。支链淀粉的特点是分解速度慢,能均匀释放葡萄糖;膳食纤维能减缓食物在肠道的传输速度,从而减慢肠道对葡萄糖的吸收速度,并能被细菌发酵生成短链脂肪酸,释放能量,从而降低营养制剂总热量中葡萄糖所占比例。果糖的特点是从小肠吸收速度缓慢,并且果糖的摄取和代谢不依赖胰岛素,因此对血糖和胰岛素水平影响小。采用以上各种成分代替普通肠内营养中的糖类,能最大限度地控制血糖水平。并且,

制剂用单不饱和脂肪酸(MU-FA)代替大豆油或者其他多不饱和脂肪酸和饱和脂肪酸(动物脂肪),有助于预防糖尿病性血管病变。

对于术后肝脏功能失代偿的患者,目前也可选用肝功能衰竭用肠内营养制剂如 Travasorb Hepatic。其氮源多为14种氨基酸,其特点是支链氨基酸含量较高,而苯丙氨酸及蛋氨酸等芳香族氨基酸含量较低,以利于纠正血浆氨基酸谱失衡,改善肝性脑病症状。

总之,目前对于肝癌患者围手术期营养治疗的专项研究不多。尤其是对于术后符合中国患者肝脏代谢特点的营养素的量化尚需进一步明确,对于临床上较难处理的肝硬化失代偿期患者的营养治疗也有待于进一步获取经验。

【参考文献】

- [1] Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, et al. Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: harmful or beneficial A systematic review of the evidence[J]. Intensive Care Med, 2004, 30(8):1666-1671.
- [2] Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group [J]. N Engl J Med, 1991, 325(8):525-532.
- [3] Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States[J]. Hepatology, 2002, 35(1):105-109.
- [4] 江志伟, 李宁, 黎介寿. 消化道肿瘤病人术前肠内免疫营养支持[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(5):305-306.
- [5] Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002[J]. Clin Nutr, 2003, 22(4):415-421.
- [6] 中华医学会. 住院患者营养风险筛查. 临床诊疗指南肠外肠内营养学分册(2008版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:16-20.
- [7] 中华医学会. 危重病营养支持. 临床诊疗指南肠外肠内营养学分册(2008版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:56-62.
- [8] Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, et al. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature[J]. Nutrition, 2004, 20(10):843-848.
- [9] 吴国豪. 临床营养支持中值得注意的几个问题[J]. 上海医学, 2006, 29(8):511-514.
- [10] 中华医学会. 围手术期肠内营养. 临床诊疗指南肠外肠内营养学分册(2008版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:49-56.
- [11] Spies CD, Breuer JP, Gust R, et al. Preoperative fasting. An update. Anaesthesist[J]. 2003, 52(11):1039-104545.
- [12] 朱维铭. 临床营养角色的转变:从营养支持到营养治疗[J]. 肠内与肠外营养, 2009, 16(1):1-3.
- [13] 顾春林, 霍中华, 张洪海, 等. 低热量营养支持对肝癌术后营养和免疫功能的影响[J]. 肠内与肠外营养, 2006, 13(3):152-152.
- [14] 蒋朱明, 王秀荣, 韦军民, 等. 低氮低热量肠外营养与传统氮热量肠外营养对术后患者血糖、感染相关并发症、住院时间、费用等影响的比较(100例随机、对照、多中心临床研究)[J]. 中国临床营养杂志, 2003, 11(3):179-183.
- [15] 伍晓汀, 周勇. 肝癌肝切除的围手术期营养支持[J]. 肝胆外科杂志, 2002, 10(5):323-324.
- [16] Plauth M, Cabré E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition; hepatology[J]. Clin Nutr, 2009, 28(4):436-444.
- [17] 吴国豪. 肝脏疾病病人营养支持. 实用临床营养学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2006:256-257.
- [18] 贾林, 李兆申. 肝性脑病的临床治疗. 肝性脑病[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007:159-160.
- [19] Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition; Liver disease[J]. Clin Nutr, 2006, 25(2):285-294.
- [20] Córdoba J, López - Hellín J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study [J]. J Hepatol, 2004, 41(1):38-43.
- [21] 中华医学会. 肝脏疾病营养支持. 临床诊疗指南肠外肠内营养学分册(2008版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:73-77.
- [22] 江华, 蒋朱明, 罗斌, 等. 免疫肠内营养用于临床营养支持的证据:中英文文献的系统评价[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24:552-558.
- [23] 蒋朱明. 询证医学对临床营养的导向[J]. 临床内科杂志, 2005, 22(2):73.
- [24] 李鸣, 张源潮. 营养免疫[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(9):847-850.
- [25] McMahon MM. Management of parenteral nutrition in acutely ill patients with hyperglycemia[J]. Nutr Clin Pract. 2004, 19(2):120-128.
- [26] 中华医学会. 糖尿病营养支持. 临床诊疗指南肠外肠内营养学分册(2008版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:88-90.
- [27] 吴国豪. 肠内营养制剂的选择. 实用临床营养学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2006:66-75.