

肠外营养在胃肠肿瘤患者中应用进展

【作者】 张磊 陈莲珍*

中国医学科学院肿瘤医院药剂科 (北京 100021)

【摘要】 目的 探讨胃肠肿瘤患者中最适肠外营养支持应用的方法、剂量与疗效。方法 研究方法采用文献调研的方式,以肠外营养、肿瘤等关键词,在 CNKI 和万方数据库中检索相关文献。以 parenteral nutrition、tumor、cancer 等在 Elsevier 数据库中检索国外相关文献。结论 以非蛋白热量 $15 \sim 20 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 含氮量 $0.1 \sim 0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的低氮低热量的肠外营养支持较传统的 PN 具有优势。添加适宜剂量的特殊营养素如谷氨酰胺、精氨酸、1,6-二磷酸果糖的肠外营养在调节机体代谢、增强免疫功能等方面可发挥更大作用。

【关键词】 肠外营养; 胃肠肿瘤; 低氮低热量; 肠外营养

【中图分类号】 R735

【文献标识码】 A

在肿瘤患者中,营养不良是常见的,Angel Segura 等人应用病人主观整体营养状况评分表 (Scored PG-SGA) 方法的研究表明:52% 的肿瘤患者患有中等或严重程度的营养不良,97.6% 的患者需要对自身的营养状况进行评分,并据此采取相应措施以预防或改善,逆转营养不良^[1]。营养不良导致患者生活质量下降,减弱肿瘤对治疗的敏感性,降低患者生存率。因此对患者营养不良的处理,是医生作为整个诊疗过程中要解决的重要问题之一。处理好患者的营养问题,可以取得良效;处理不当,患者不仅不能从营养支持中获益,甚至还会引起住院日延长、医疗费用增加等不良临床结局。

肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 支持是临床营养支持 (nutrition support, NS) 的一部分,是指经静脉为无法经胃肠道摄取或摄取营养物不能满足自身代谢需要的患者提供包括氨基酸、脂肪、碳水化合物、维生素及矿物质在内的营养素,以抑制分解代谢,促进合成代谢并维持结构蛋白的功能^[2]。

近年来,临床上对肿瘤患者应用肠外营养的研究不断深入,但在探讨普通肠外营养配方组分的最佳比例以及添加使用特殊营养素的剂量与临床疗效之间最佳交叉点等方面的研究尚欠缺,因此本文

对这方面的研究进展进行总结与分析,以得出最佳剂量-效应点,供临床参考。

1 低氮低热量肠外营养支持在胃肠肿瘤患者中的应用

张维康等人将胃肠道恶性肿瘤切除手术病人 120 例随机分为对照组和研究组,分别接受传统肠外营养和低氮低热量肠外营养治疗,研究组按非蛋白热量 $15 \sim 20 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 氮量 $0.15 \sim 0.20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 给药;对照组按非蛋白热量 $30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 氮量 $0.25 \sim 0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 给药。经过术后 6 天的肠外营养支持治疗,研究组血糖明显低于对照组 ($P < 0.05$), 术后并发症的发生率也明显降低,研究组仅发生 3 例,而对照组发生 10 例。在血浆蛋白水平和免疫指标方面两组没有显著性差异。因此认为非蛋白热量为 $15 \sim 20 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、氮量为 $0.15 \sim 0.20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的肠外营养在改善恶性肿瘤术后病人的营养状况及免疫功能方面的作用与传统营养方式类似,而在控制术后血糖水平、降低感染率、防止肝功能不良及外周静脉炎等方面均优于传统营养方式^[3]。

* 通讯作者: 硕士, 副主任医师 E-mail: yjkelz@163.com

詹文华等人对 120 例随机入选的胃肠肿瘤术后患者行对照研究,亦发现,低氮低热量(非蛋白热量为 $16 \sim 20 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、氮量为 $0.09 \sim 0.21 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 肠外营养组患者血糖升高率明显低于传统肠外营养组,而且低氮低热量饮食组的感染性并发症、静脉炎、全身炎症反应综合症的发病率明显降低,平均住院日缩短^[4]。洪绍昆等人对 90 例腹部手术病人(其中胃、肠癌手术 73 例),进行对照研究发现,在剂量上非蛋白热量为 $20 \sim 25 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的低氮低热量肠外营养支持可减轻术后高糖血症,但营养支持价值和术后并发症与传统肠外营养支持效果相同^[5]。

综合以上研究,胃肠肿瘤患者术后应用低氮低热量的 PN 支持较传统的 PN 在疗效上具有优势。剂量上以非蛋白热量为 $15 \sim 20 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,含氮量 $0.1 \sim 0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 为宜。

2 特殊营养素在胃肠肿瘤患者中的应用

2.1 添加谷氨酰胺的肠外营养在围手术期胃肠肿瘤化疗患者中的应用

谷氨酰胺是一种条件必需氨基酸,是快速增殖细胞的主要营养物质。其在代谢过程中产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH),从而发挥促进各种免疫细胞增殖和分泌的功能。在应激和高分解代谢下,机体对其的需要显著超过机体本身产生的能力,因此,补充外源性谷氨酰胺不仅可以提高免疫细胞的功能,还可加快淋巴细胞的增殖^[6]。

夏强等人将 60 例胃肠道肿瘤病人随机等分为 TPN 组、谷氨酰胺强化 TPN 组(Gln-TPN)和对照组。对照组给予常规术前准备和术后治疗,谷氨酰胺强化 TPN(Gln-TPN)组和 TPN 组分别给予术前 5d 和术后 5d 营养支持。两组给予等氮 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和等热量 $25 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,同时接受为期 5d 的术前化疗。谷氨酰胺强化 TPN(Gln-TPN)组中 25% ~ 35% 的氮源由谷氨酰胺双肽提供,其余的氮源及 TPN 组的氮源由乐凡命(复方氨基酸注射液 18AA-II)提供。谷氨酰胺强化 TPN 组与 TPN 组术前 5d 累积氮平衡分别为 $(-8.91 \pm 5.26) \text{ g}$ 和 $(-9.32 \pm$

$4.68) \text{ g}$,无显著性差异。术后 5d 两组累积氮平衡分别为 $(-30.33 \pm 11.09) \text{ g}$ 和 $(-32.75 \pm 10.27) \text{ g}$,对照组为 $(-34.19 \pm 10.84) \text{ g}$,尽管谷氨酰胺强化 TPN 组累积氮平衡与其他两组比略好,但差异依然无统计学意义($P > 0.05$)。3 组患者术后第 6 天体重(BW)、上臂中部肌周长(AMC)均较术前下降($P < 0.01$),但谷氨酰胺强化 TPN 组 AMC 下降程度与其他两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。谷氨酰胺强化 TPN 组术后第 6 天血液淋巴细胞数显著低于术前($P < 0.01$),与 TPN 组相比,差异具有统计学意义($P < 0.01$)^[7-8]。分析试验结果后,研究者认为给予氮量 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (25% ~ 35% 的氮源由谷氨酰胺双肽提供)的 TPN 可改善术后患者上臂中部肌周长的下降状况,但在促进术后患者机体正氮平衡和血淋巴细胞增生上的作用有限。

桑剑锋将 30 例胃肠道肿瘤老年患者随机进行 TPN 组和谷氨酰胺强化 TPN 组。发现在累积氮平衡两组间存在显著差异。谷氨酰胺强化 TPN 组上臂中部肌周长和体重、血淋巴细胞数能维持术前水平;而传统组血液淋巴细胞数则明显低于术前水平,故而谷氨酰胺强化 TPN 能够有效改善患者机体氮平衡,维持淋巴细胞数目,增强患者对手术及化疗的耐受性^[9]。

由此可见,谷氨酰胺强化的 TPN 治疗,给予围手术期胃肠肿瘤化疗患者氮量 $0.14 \sim 0.22 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,其中由谷氨酰胺双肽提供 35% 的氮源,能够改善患者氮平衡,减轻术后的分解代谢,维持血液循环中淋巴细胞数量。

2.2 添加精氨酸的肠外营养在术后胃肠肿瘤患者中的应用

L-精氨酸是一种人体半必需氨基酸,体内能够合成,但含量不足,仍需从体外获得一部分。L-精氨酸可增加细胞毒 T 淋巴细胞和辅助性 T 淋巴细胞的数量和功能,是体内唯一合成一氧化氮(NO)的底物,通过产生的 NO,可促进自然杀伤细胞的活性,调节 T 淋巴细胞和巨噬细胞分泌细胞因子^[10]。另外有研究表明,补充外源性精氨酸对诱导型一氧

化氮合酶(iNOS)高表达的胃癌细胞还可产生细胞抑制的作用^[11]。

赵铁军等人将胃肠肿瘤患者 40 例(胃癌 22 例、结肠癌 6 例、直肠癌 12 例)随机分为试验组和对照组。两组均于术后第 1 天起行肠外营养,非蛋白热量为 $19.1 \sim 28.7 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,氮量 $0.2 \sim 0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,其中试验组每日添加精氨酸 30g。胃肠肿瘤患者术前均有不同程度的免疫功能低下,术后第 1 天 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 、NK 细胞活性较术前显著下降,术后第 8 天试验组上述指标迅速恢复,超过术前水平,与对照组相比有显著性差异。研究者认为每日给予氮量 $0.2 \sim 0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 并添加精氨酸 30g 能够有效提高患者术后 CD4^+ 、 CD8^+ 水平,增强 NK 细胞活性^[12]。

彭俊生等人将 408 例胃肠肿瘤患者分为低热量肠外营养组(HPN 组)、精氨酸强化低热量肠外营养组(Arg 组)和对照组。各组术前与术后 T 细胞亚群无显著性差异;Arg 组 NK 细胞水平较术前显著增高^[13],认为精氨酸强化低热量肠外营养能够显著提高患者术后 NK 细胞水平,但对术后 T 细胞亚群的影响甚微。

对比分析,添加精氨酸的肠外营养在增强胃肠肿瘤患者术后免疫功能方面较普通的肠外营养具有优势,给予氮量 $0.2 \sim 0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,并添加精氨酸 $30 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 能够有效提高患者体内 NK 细胞活性和 T 细胞亚群水平,改善免疫状况。

2.3 添加 1,6-二磷酸果糖的肠外营养在围手术期胃肠肿瘤患者中的应用

1,6-二磷酸果糖(FDP)是葡萄糖代谢过程中的一种重要中间产物,能够激活糖酵解中限速酶-磷酸果糖激酶及内酮酸激酶活性,也可直接进入细胞内作为能量底物供给能量,参与调节细胞内多种代谢过程,从而改善细胞的能量代谢,增加能量利用,抑制自由基的产生,加速组织修复,维护器官功能^[14]。

程爱群等人将 32 例患者(胃癌 15 例,结直肠癌 17 例)等分为研究组(TPN + FDP)和对照组(TPN),所

有患者均于术后第 1 天起接受 6d 等热量等氮的肠外营养支持,非蛋白热量为 $20 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,氮量为 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,研究组每日应用 1,6-二磷酸果糖(FDP)10g。两组患者术后血清蛋白和前清蛋白水平均较术前降低,其中对照组前清蛋白水平下降明显;在氮平衡指标上,术后第 7 天研究组明显优于对照组,累积氮平衡研究组明显好于对照组;在 3-甲基组氨酸指标上,研究组术后平均值为 $(359.2 \pm 87.1) \mu\text{mol} \cdot \text{d}^{-1}$,对照组为 $(437.6 \pm 115.3) \mu\text{mol} \cdot \text{d}^{-1}$,两组比较 $P < 0.05$ 。由此,程爱群等人认为添加 1,6-二磷酸果糖的肠外营养能改善患者术后氮平衡,具有一定的肠外营养增效作用^[15]。

全竹富等人前瞻性将 12 例胃癌患者随机等分为治疗组和对照组,两组患者均于术后第 1 天起给与 5 天等热量等氮量的肠外营养支持,其中治疗组每日加用 1,6-二磷酸果糖 10g。两组患者血清蛋白和前清蛋白水平上在术前、术后以及组间比较差异均不明显。在氮平衡指标上两组差异显著($P < 0.05$),对照组明显高于治疗组。从研究结果得出:在手术或创伤等应激状态下应用添加 1,6-二磷酸果糖的肠外营养有助于减少蛋白质分解代谢,增强肠外营养支持的效果^[16]。

由此可见,每日添加 10g 1,6-二磷酸果糖的肠外营养优于不添加的肠外营养支持,其优势在于促进患者正氮平衡。程爱群等人的研究中,研究组前清蛋白水平术后下降不明显,而对照组前清蛋白水平术后下降明显(与术前相比, $P < 0.05$),但在全竹富等人的研究中研究组和对照组前清蛋白水平术后均无明显变化,因此 1,6-二磷酸果糖的肠外营养在维持术后前清蛋白水平上的作用不明,仍需试验证明。

综上所述,以非蛋白热量 $15 \sim 20 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,含氮量 $0.1 \sim 0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的低氮低热量的肠外营养支持较传统的 PN 具有优势。添加适宜剂量的特殊营养素如谷氨酰胺、精氨酸、1,6-二磷酸果糖的肠外营养在调节机体代谢、增强免疫功能等方面可发挥更大作用。

(下转第 58 页)

关,目前质量标准中尚未对此做出限量控制的要求,建议在质量标准中增加甲氧基苯胺值和溶血磷脂的控制。

目前脂肪乳无论是作为一种肠外营养支持药物还是作为一种新型药物载体,均已广泛应用于临床,应用技术已经日益成熟且治疗效果确切。但无论是作为肠外营养的能源物质还是作为临床用药的载体,尤其所在儿科特殊用药群体,只要掌握使用原则并不断创新,就可减少其临床不良反应的发生,使其发挥更加完美的临床应用。

【参考文献】

- [1] 朱明,蔡威. 临床肠外与肠内营养[M]. 北京:科学技术文献出版社,2000,52,222.
- [2] 柳翠凤,穆慧敏,王文丽. 婴儿静点脂肪乳引起不良反应的护理1例[J]. 中国实用护理杂志,2004,20:77.
- [3] 黄廷芬. 静脉输注脂肪乳致小儿阴茎异常勃起2例[J]. 护理研究,2002,16(1):60.
- [4] 蔡威,陈芳,余亚雄. 新生儿全胃肠外营养致脂肪超载综合征2

(上接32页)

【参考文献】

- [1] Angel Segura, Josep Pardo, Carlos Jara, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer[J]. Clinical Nutrition, 2005, 24: 801-814.
- [2] 中华医学会. 临床诊疗指南-肠外肠内营养学分册[M]. 北京:人民卫生出版社, (2008): 1-111.
- [3] 张维康, 汪志明, 龙跃平, 等. 低氮低热量肠外营养对胃肠道恶性肿瘤病人术后恢复的影响[J]. 腹部外科, 2007, 20(1): 20-21.
- [4] 詹文华, 蒋朱明, 唐云, 等. 低氮低热量肠外营养对胃手术后患者结局的影响: 120例随机对照多中心临床研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(25): 1729-1733.
- [5] 洪绍昆, 苏国强. 低氮低热量肠外营养支持在腹部手术后病人的早期应用[J]. 医学信息手术学分册, 2008, 21(10): 882-883.
- [6] 黄海, 王强. 谷氨酰胺在肿瘤化疗中的意义[J]. 肠外与肠内营养, 2005, 12(3): 181-183.
- [7] 夏强, 陈鹏, 刘俊, 等. 围手术期谷氨酰胺强化全肠外营养对胃肠道肿瘤病人营养状况的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2006, 13(4): 216-220.
- [8] 夏强, 陈鹏, 刘俊, 等. 围手术期谷氨酰胺强化全肠外营养对胃

例[J]. 中华小儿外科杂志, 1995, 16: 11.

- [5] 杨英, 董莉蓉, 柯英, 等. 50例脂肪乳注射液致药物不良反应调查分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(2): 167-168.
- [6] Brownlee KG, Kelly EJ, Ng PC, et al. Early or late parenteral nutrition for the sick preterm infant? [J]. Arch Dis Child, 1993, 69: 281-283.
- [7] Cater NB, Heller HJ, Denke MA. Comparison of the effects of medium-chain triacylglycerols, palm oil, and high oleic acid sunflower oil on plasma triacylglycerol fatty acids and lipid and lipoprotein concentrations in humans[J]. Am J Clin Nutr, 1997; 65(1): 41-45.
- [8] 张坤尧, 张秀琴, 曾国志. 脂肪乳剂对低出生体重儿胆红素代谢的影响[J]. 河北医药, 2006, 28(4): 270-271.
- [9] Larsson O, Deeney JT, Bränström R, Berggren PO, Corkey BE. Activation of the ATP-sensitive K^+ channel by long chain acyl-CoA. A role in modulation of pancreatic beta-cell glucose sensitivity[J]. J Biol Chem, 1996, 271(18): 10623-10626.
- [10] 张辉兰. 脂肪乳注射液不良反应的观察及护理要点[J]. 护理实践与研究, 2008; 5(7): 31-32.
- [11] Matsumoto T, Kobayashi T, Kamata K. Role of lysophosphatidylcholine (LPC) in atherosclerosis[J]. Curr Med Chem, 2007, 14(30): 3209-3220.
- [12] 肠道肿瘤病人免疫功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2006, 13(3): 148-151.
- [9] 桑剑锋. 添加丙氨酰谷氨酰胺全胃肠外营养对消化道肿瘤术后化疗老年患者的作用[J]. 实用老年医学, 2008, 22(4): 275-279.
- [10] 吴肇汉. 实用临床营养治疗学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 204-230.
- [11] 康晴, 张更, 庄则豪. 外源精氨酸对不同诱导型一氧化氮合酶表达程度的胃癌细胞生长的影响[J]. 福建医科大学学报, 2009, 43(1): 28-31.
- [12] 赵铁军, 王贵和. 胃肠癌术后肠外营养支持加精氨酸强化对机体免疫功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2002, 9(1): 12-17.
- [13] 彭俊生, 詹文华, 汪建平, 等. 精氨酸强化低热量肠外营养支持在胃肠癌术后的应用[J]. 中国实用外科杂志, 2002, 22(11): 666-668.
- [14] 蔡广. 1,6-二磷酸果糖的临床应用进展[J]. 心脏杂志, 2005, 17(1): 87-90.
- [15] 程爱群, 朱捷, 葛睿, 等. 添加1,6-二磷酸果糖的肠外营养在老年腹部手术病人中的应用[J]. 肠外与肠内营养, 2006, 13(4): 200-202.
- [16] 全竹富, 汪志明, 刘放南, 等. 应用1,6-二磷酸果糖对术后应激病人全肠外营养支持效果的影响[J]. 江苏医药, 1999, 25(8): 138-140.