

肿瘤患者肠内营养的研究和应用

【作者】 李然 刘颖

北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所(北京 100142)

【摘要】 营养支持,特别是肠内营养现在已成为肿瘤治疗中的重要内容。本文综述了近年来国内外有关肿瘤患者肠内营养的研究进展与临床应用,主要介绍肿瘤患者肠内营养的目标、应用时机、营养组成、免疫增强型肠内营养及肠内营养在不同情况下的临床应用等,以期对肿瘤患者肠内营养的使用提供参考。

【关键词】 肠内营养;肿瘤;营养不良;免疫增强型肠内营养

【中图分类号】 R459.3; R730.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-05-0029-04

肿瘤患者常出现体重减轻和营养不良,主要原因包括厌食、恶病质、代谢紊乱、机械因素以及治疗相关的不良反应等^[1]。此外,多数肿瘤患者都存在不同程度的心理异常,巨大的心理压力也是造成肿瘤患者营养不良的因素之一。体重减轻往往是肿瘤患者的第一个症状。据报道 30%~80% 的肿瘤患者发生体重减轻,15% 患者严重减轻(大于正常体重的 10%)^[2]。体重减轻的发生率和程度除与肿瘤的类型及分期相关外,还与抗肿瘤治疗有关。

营养不良是造成肿瘤患者死亡的独立危险因素。研究证实,营养缺乏将导致患者生存质量降低,治疗相关不良反应增加,治疗反应率和生存率降低。营养不良是患者病情严重和预后不良的指标之一^[2]。因此,营养支持,特别是肠内营养(enteral nutrition, EN)治疗是肿瘤治疗中的重要内容。

EN 并不是单纯地提供营养,更重要的是使细胞获得所需的营养底物进行正常或近似正常的代谢,以维持其基本功能,从而保持或改善组织、器官的功能及结构,改善包括免疫功能在内的各项生理功能^[3]。EN 适用于存在疾病或神经性障碍所致的吞咽咀嚼困难,或存在梗阻区域(特别是头颈部和食管肿瘤),但胃肠道功能正常的患者^[2]。其输注途径的选择取决于疾病情况、手术方式、喂养时间长短、患者的精神状况及胃肠功能等,主要有口服和管饲^[3]。通过营养支持可改善甚至逆转肿瘤患者的营养不良情况,提高其体力状态和生存质量,

改善预后。本文主要就肿瘤患者的 EN 支持治疗进展进行概述。

1 肿瘤患者 EN 的目标^[2]

肿瘤患者 EN 的目标是:①预防和治疗营养不良;②提高抗肿瘤治疗的效果;③减少抗肿瘤治疗的不良反应;④提高患者生存质量。

2 肿瘤患者 EN 的时机^[2]

当患者出现营养不良或预计患者将 >7d 不能进食时应立即开始营养支持。患者出现 >10d 营养摄入不足(<60% 预期能量消耗)时也应开始营养治疗。

3 肿瘤患者需要的营养组成^[2]

肿瘤患者推荐使用 EN 的标准处方。由于糖耐量受损,脂类氧化正常或增加,脂类应该作为肿瘤患者的首选营养素。然而,只有很少的研究比较了含脂类和不含脂类的营养支持,并未观察到二者作用的明显差别。目前,并未确定肿瘤患者的最佳氮供应量。推荐的范围为最低蛋白质供应 $1\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,目标值 $1.2\sim 2\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。如果患者产生早期饱腹感,无法耐受处方量的 EN,则推荐高能量和高蛋白的处方。此外,营养物质必须包含电解质、微量元素和维生素。EN 应根据推荐的膳食供给量水平确定,因为肿瘤患者氧化应激反应提高,抗氧化剂水平降低,推荐增加抗氧化维生素的剂量,然而,目前还未得到相关临床研究的证实。

4 EN 对保持或提高肿瘤患者营养状况的作用

EN 可以保持或提高营养摄入不足所致体重减轻的患者的营养状况,有证据表明通过营养干预,保持体重或最大限度地减少体重下降可以保持患者的生存质量。另有研究显示,患者全身大量的营养丢失与几周内的死亡直接相关。因此,对于不能进食的肿瘤患者,由饥饿导致的早期死亡可以从营养支持中获益^[2]。

对于可能根治的患者,伴随的营养支持可改善患者对于治疗的耐受性和反应率,并减少治疗并发症和治疗相关死亡的发生率。对于姑息治疗,营养支持的主要目的是通过控制恶心、呕吐、疼痛等与食物摄入相关的症状以改善患者生存质量^[4]。

和其他医学干预一样,营养支持的有效性也要通过随机对照试验来确定。当患者仍可正常进食但不能达到营养需要的要求时,营养干预可以阻止或者至少改善营养状态的恶化。Bozzetti^[5]评估了 EN 对于肿瘤患者恶病质的作用,发现对于有预示的营养状态恶化的情况,EN 有确定的疗效。对于 93 例体重减轻的口咽癌和食管癌患者,通过经皮内镜下胃造瘘术的 EN 可阻止体重的进一步降低^[6]。对于 20 例肺癌、乳腺癌和卵巢癌患者,使用口服营养也可观察到相似的结果。其他研究也观察到使用 EN 的头部、颈部和食管癌患者体重丢失减少^[7]。

然而,对于存在全身炎症反应的情况,单纯提供能量和物质很难恢复下降的体重。如果不提供有效的抗肿瘤治疗,不可能逆转这种进程^[2]。

5 免疫增强型肠内营养

免疫营养支持是近年研究的热点之一,它是指通过使用一些特定的免疫营养物质,如谷氨酰胺、精氨酸、n-3 脂肪酸(或鱼油)和核苷酸等以弥补传统 EN 制剂配方的不足,改善肿瘤患者的营养状况,发挥调节机体免疫机制以及控制炎症反应等作用,并减少术后并发症的发生。但目前的研究在其疗效方面尚存在争议。

日本 Sakurai Y 等^[8]研究了 30 例食管癌术后

患者,随机分为 EN 组和免疫增强型 EN 组(IM-PACT[®], Ajinomoto Pharma Tokyo)。免疫增强型 EN 组患者的总淋巴细胞计数在术后 3~5d 显著增加, B 细胞增殖改变,这些可能对减少术后感染并发症有益。蒋大春^[9]评价了免疫增强型 EN(含谷氨酰胺和精氨酸)对 66 例老年胃癌患者(>60 岁)术后营养、免疫功能、炎症反应及并发症方面的影响,结果表明老年胃癌患者术后给予免疫增强型 EN 在提高蛋白质合成、减轻炎症反应、改善免疫功能及降低并发症发生率方面优于常规的 EN。

但也有一些报道未观察到免疫增强型 EN 的优势。波兰 Klek S 等^[10]的随机双盲试验,将 196 例胃癌或胰腺癌术后患者使用免疫增强型 EN(Reconvan[®], Fresenius Kabi)和标准 EN 进行了比较。在术后住院时间、肝肾功能、耐受性方面没有观察到使用免疫调节剂的优势。另一项随机双盲对照试验进行了 120 例胰腺癌、胃癌、食管癌患者术后早期应用免疫增强型 EN 和标准 EN 的比较,并没有观察到两组在住院时间和术后并发症方面的显著差异^[11]。

目前,对于肿瘤患者补充 n-3 脂肪酸, RCT 证据是有争议的,对于其是否能改善营养状态和身体功能尚无法提供确切的结论。有文献报道^[2],对于进展期肿瘤患者, n-3 脂肪酸不能延长生存期。

精氨酸作为必需氨基酸在机体代谢中发挥着重要作用,所有组织蛋白质合成都需要精氨酸作为一种底物。关于精氨酸的应用,也有很多试验报道,精氨酸对调节患者免疫因子、减少术后瘘管的发生、缩短住院时间可能有一定作用。一项纳入 72 例头颈部肿瘤患者的随机对照试验中, De Luis DA 等^[12]比较了精氨酸和纤维强化的 EN 与标准 EN,结果 2 组的血清蛋白、淋巴细胞的变化趋势相似,胃肠道耐受均较好,术后感染等并发症相似,但精氨酸组瘘管发生率和住院时间显著低于标准 EN 组。薛平慧等^[13]研究了精氨酸强化 EN 对消化道肿瘤术后患者免疫功能及炎症反应的影响,96 例消化道肿瘤患者双盲、随机分为研究组和对照组。

术后第 8 天研究组较对照组的 IgG、IgA、IgM 和 CD3、CD4 明显升高;血清 IL-6、TNF- α 、CRP、PGE₂ 显著下降;术后住院时间研究组显著低于对照组,表明消化道肿瘤术后添加精氨酸的 EN 能改善患者手术后免疫功能低下,缓解急性炎症反应。

6 肠内营养在肿瘤患者治疗中的具体应用

对处于不同病生理状态和应用不同治疗方案的肿瘤患者,在 EN 的选择上存在差异。

6.1 手术期间 EN 的使用

对于需要手术的营养不良肿瘤患者,术前应进行营养支持(通常是 EN)^[14]。存在严重营养危险的患者可从术前 10~14d 的营养支持中获益,应优先选择肠内途径。所有进行腹腔手术的肿瘤患者,无论营养状态如何,推荐术前使用 EN 联合免疫调节剂 5~7d^[2]。

Ding GP 等^[15]将 NRS2002 (Nutrition Risk Screening 2002)筛查的高危胃癌患者分为预防性 EN 组(术前 3d)和对照组,发现术后 1 周,预防性 EN 组患者体重降低显著少于对照组,术后 1d、3d,血清白蛋白和 IgA 显著高于对照组。

Wu GH 等^[16]将 646 例营养不良的胃肠癌手术患者随机分为 PN 组、EN 组和对照组。3 组患者术后死亡率相似;术后并发症发生率分别为 33.5%、28.4% 和 44.9%;术后住院时间分别为 11.2d、9.8d 和 14.5d。结果表明术后营养支持对营养不良的胃肠癌患者有益,可改善术后结果。早期 EN 与 PN 相比可显著减少感染并发症的发生,并缩短住院时间。

瑞士 Bozzetti F 等^[17]对 1410 例胃肠癌手术患者的营养支持进行了分析。营养支持分为对照组、PN 组、EN 组和免疫增强型 EN 组(Impact[®], Novartis Consumer Health, Bern)。结果表明,营养支持,尤其是免疫增强型 EN 与对照组相比可显著降低术后死亡率。

6.2 放疗或化疗联合放疗期间的肠内营养使用

在肿瘤患者的放化疗期间,免疫增强型 EN 可改善患者的营养状况^[18]。一般认为,放、化疗伴随

的黏膜炎可导致头颈部或食管癌患者体重降低。对于胃肠道或头颈部放疗的患者,饮食指导和口服营养可以增加营养的摄入,并避免治疗相关性体重丢失或放疗的中止。当头颈部或食管癌影响吞咽以及可能出现影响吞咽的严重黏膜炎时,EN 推荐使用管饲。

Ravasco 等^[19]随机调查了接受营养咨询、口服高蛋白营养或者两者都不使用的 111 例结直肠癌门诊放疗患者。结果发现 3 组体重变化差异无统计学意义,但营养咨询或高蛋白口服营养带来了更好的能量摄入、蛋白质摄入和生活质量评分。最近,Isenring 等^[20]对 60 例接受胃肠(12%)或头颈部(78%)放疗的门诊肿瘤患者的随机试验表明,使用个体化的营养咨询和口服营养来代替包含一般咨询和营养手册的标准方案体重显著性减轻、营养状态和生活质量的降低。一项纳入 3 个随机对照试验的 Meta 分析指出,对于放疗的患者口服营养可显著增加能量摄入 381kcal·d⁻¹^[21]。在一项前瞻性试验^[22]和几项回顾性试验^[23-26]中,口服营养或管饲与普通食物相比可以显著性减少体重的丢失,从而保证了患者的生存质量,减少了治疗的中断和住院次数。

6.3 化疗期间的肠内营养使用

对于营养状态正常的肿瘤患者,化疗期间常规 EN 并不影响肿瘤对化疗的反应和化疗相关性不良反应的发生。因此,就现有的研究来看不推荐常规 EN。1994 年 Klein S^[27]分析了 7 项关于 EN 联合化疗的 RCT 研究,未观察到 EN 对于生存期,治疗反应率和降低毒性反应有明显优势。

6.4 自体或异体干细胞移植期间的 EN 使用^[2]

没有证据表明 EN 对干细胞移植治疗肿瘤的反应率、治疗相关不良反应、移植物存活率、移植物抗宿主疾病或总生存率有作用。因此,不推荐常规使用 EN。对于口服摄入减少的免疫受损或血小板减少患者,应考虑置管所致的出血、感染等风险。因此,在特定情况下,PN 优于管饲。

目前,在多数移植中心,异体移植后的患者由

于不能很好的耐受 EN 而早期接受 PN 治疗,而自体移植通常不需要进行营养支持。

6.5 晚期癌症患者的肠内营养

在没有到达濒死状态时,只要患者同意,应使用 EN 以最大限度地减少体重丢失。对于不可治愈患者,尽管缺少有效的抗癌治疗,预计生存期可能还有数周或数月,如果预计生存期超过 2~3 个月,对于无法治愈的不能进食的肿瘤患者,EN 可能延长其生存期。

总之,EN 在理论研究、配方组成、操作方法等方面均有较大进步,但在改善肿瘤患者生活质量,延长生存期等问题上还存在很大的研究空间,期待更多设计合理的随机双盲试验以指导临床 EN 的应用。

【参考文献】

- [1] Mercadante S. Parenteral versus enteral nutrition in cancer patients: indications and practice[J]. Support Care Cancer, 1998, 6: 85-93.
- [2] Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non - surgical oncology[J]. Clinical Nutrition, 2006, 25: 245-259.
- [3] 任晓蕾, 王晓旋, 李玉珍. 肠内营养支持概述[J]. 临床药物治疗杂志. 2009, 4: 47-60.
- [4] Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients[J]. Clin Nutr, 2007, 26: 289-301.
- [5] Bozzetti F. Effects of artificial nutrition on the nutritional status of cancer patients[J]. J Parenter Enteral Nutr, 1989, 13: 406-420.
- [6] Campos AC, Butters M, Meguid MM. Home enteral nutrition via gastrostomy in advanced head and neck cancer patients[J]. Head Neck, 1990, 12: 137-142.
- [7] Fearon KC, von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial[J]. Gut, 2003, 52: 1479-1486.
- [8] Sakurai Y, Masui T, Yoshida I, et al. Randomized clinical trial of the effects of perioperative use of immune - enhancing enteral formula on metabolic and immunological status in patients undergoing esophagectomy[J]. World J Surg, 2007, 31: 2150 - 2157; discussion, 2158-2159.
- [9] 蒋大春. 免疫增强型肠内营养对老年胃癌术后免疫功能的影响[J]. 临床外科杂志, 2007, 8: 535-537.
- [10] Klek S, Kulig J, Sierzega M, et al. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery - a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. Clin Nutr, 2009, 28: 107.
- [11] Lobo DN, Williams RN, Welch NT, et al. Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: a prospective, randomized, controlled, double - blind study[J]. Clin Nutr, 2006, 25: 716-726.
- [12] De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, et al. High dose of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical head and neck cancer patients. A randomized clinical trial[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2009, 13: 279-283.
- [13] 薛平慧, 刘君. 精氨酸强化的肠内营养对消化道肿瘤术后机体免疫及炎性反应的影响[J]. 临床外科杂志, 2006, 4: 212-214.
- [14] Antoun S, Baracos V. Malnutrition in cancer patient: when to have a specialized consultation[J]? Bull Cancer, 2009, 96: 615-623.
- [15] Ding GP, Chen P, Yi ZB, et al. Roles of nutrition risk screening and preventive enteral nutritional support before radical resection of gastric cancer[J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2009, 12: 141-144.
- [16] Wu GH, Zhang YW, Pan HT, et al. A randomized controlled trial of postoperative artificial nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer[J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2007, 10: 546-549.
- [17] Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, et al. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support[J]. Clin Nutr, 2007, 26: 698-709.
- [18] Demoor - Goldschmidt C, Raynard B. How can we integrate nutritional support in medical oncology[J]? Bull Cancer, 2009, 96: 665-675.
- [19] Ravasco P, Monteiro - Grillo I, Vidal PM, et al. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy[J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 1431-1438.
- [20] Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area[J]. Br J Cancer, 2004, 91: 447-452.

非酒精性脂肪性肝病治疗药物的循证评价*

【作者】 朱风尚 杨长青 陈锡美

同济大学附属同济医院消化科 (上海 200065)

【摘要】 目前非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 治疗方法众多, 疗效评价不一。本文结合临床研究从循证医学角度评述治疗 NAFLD 的方法和药物, 以提高临床对 NAFLD 的治疗水平。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素增敏药; 他汀类药物; 循证医学

【中图分类号】 R575.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2010) -05-0033-05

脂肪性肝病 (FLD) 系由多种疾病和病因引起的以肝细胞脂肪变性和脂肪储积过多为主要表现的临床病理综合征。FLD 分为酒精性和非酒精性脂肪性肝病 2 类, 前者与酒精过量摄入有关, 后者与胰岛素抵抗 (IR) 有关, 常伴代谢综合征的其他组分, 如肥胖和高脂血症等。非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、非酒精性脂肪性肝硬化和肝癌 4 大类疾病谱。目前尚无普遍适用的治疗 NAFLD 的特效药物, 生活方式干预 (lifestyle intervention) 即减肥或控制体重, 有效的体育锻炼及基于改善胰岛素抵抗 (IR)、减轻肝脏炎症和纤维化的

药物治疗是主要措施。

循证医学 (evidence based medicine, EBM) 是遵循科学证据的临床医学。它提倡将临床医师个人的临床实践经验与客观的科学研究证据结合起来, 将最正确、最安全有效的治疗和最精确的预后估计服务于每位患者。传统医学以经验医学为主, 而循证医学强调任何医疗决策应建立在最佳科学研究证据基础上。NAFLD 治疗方法循证评价如何, 如何指导临床用药, 本文结合自己的临床研究概述了相关内容。

在循证医学证据的 5 个级别中, I 类证据和 II 类证据最受关注。其中, I 类证据指来自对所有设计良好的随机对照试验 (RCT) 的 Meta 分析及大样

* 基金项目: 上海市自然科学基金项目 (05ZR14156)

- [21] Elia M, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Carvey J, et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review[J]. Int J Oncol, 2006, 28: 5-23.
- [22] Bozzetti F, Cazzaglio L, Gavazzi C, et al. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival[J]. Tumori, 1998, 84: 681-686.
- [23] Lee JH, Machtay M, Unger LD, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998, 124: 871-875.
- [24] Fietkau R, Iro H, Sailer D, et al. Percutaneous endoscopically

guided gastrostomy in patients with head and neck cancer[J]. Rec Res Cancer Res, 1991, 121: 269-282.

- [25] Marcy PY, Magne N, Bensadoun RJ, et al. Systematic percutaneous fluoroscopic gastrostomy for concomitant radiochemotherapy of advanced head and neck cancer: optimization of therapy[J]. Supp Care Cancer, 2000, 8: 410-413.
- [26] Tyldesley S, Sheehan F, Munk P, et al. The use of radiologically placed gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 36: 1205-1209.
- [27] Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: What do the data really show[J]? Nutr Clin Pract, 1994, 9: 91-100.