

胃癌患者营养支持治疗的研究进展

苏天雄(综述), 郭建昇(审校)

作者单位: 030001 太原,山西医科大学(苏天雄); 030001 太原,山西医科大学第一医院普外科(郭建昇)

作者简介: 苏天雄(1990-),男,在读研究生,研究方向:胃肠疾病的诊治。E-mail:490554180@qq.com

通讯作者: 郭建昇(1961-),男,医学硕士,主任医师,研究方向:胃肠疾病的诊断及外科手术治疗。E-mail:490554180@qq.com

[摘要] 目前在胃癌治疗中,手术、化疗是临床上主要的治疗手段。接受外科治疗的胃癌患者,术前的营养状况直接影响到术后的预后、总生存率和疾病特异性生存率。该文对胃癌患者营养支持治疗的研究进展作一综述。

[关键词] 胃癌; 营养支持治疗

[中图分类号] R 35.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)03-0286-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.03.30

Advance in nutritional support treatment for gastric cancer patients SU Tian-xiong, GUO Jian-sheng. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

[Abstract] Currently, surgery and chemotherapy remain to be the primary therapeutic method for the patients with gastric cancer. For the patients undergoing surgery, the preoperative nutritional conditions directly affect their postoperative prognosis, overall survival and disease-specific survival rates. In this paper, we review the research progress of nutritional support treatment for the gastric cancer patients.

[Key words] Gastric cancer; Nutritional support treatment

尽管在过去的几十年中,胃癌的发病率在下降,但仍然是世界上最常见的第五种恶性肿瘤和第三大癌症死亡原因。胃癌通常是无症状的,也可能仅仅在其早期阶段引起非特异性的症状,这是经常延迟诊断及其预后相对较差的主要原因之一。31%~87%的患者第一次诊断出恶性肿瘤时有体重的减轻,体重减少的多少直接取决于癌症的类型^[1]。15%的胃癌患者6个月内体重减轻约10%,而在胃癌晚期的患者营养不良发生高达80%^[2]。晚期癌症患者通常的特点是食物摄入量减少、低蛋白血症、体重下降、肌肉组织萎缩和相关的发病率、病死率增加^[3]。胃癌患者因为肿瘤引起了上消化道的梗阻,恶心、呕吐、早饱、吞咽困难、化疗、放疗或手术,这些情况可能会导致胃癌患者的营养不良。因此,早期发现和治疗营养不良,对改善患者的预后是至关重要的。本文对胃癌患者营养支持治疗的研究进展作一综述。

1 营养治疗的概念

营养疗法的目标是改善营养状况、坚持抗肿瘤治疗、提高生活质量和影响疾病进程。营养支持可

用于接受手术和不可切除的胃癌患者,可以采用口服、肠内营养(enteral nutrition, EN)和肠外营养(par-enteral nutrition, PN)的方式。口服营养包括饮食和口服补充。胃切除术后患者的饮食主要是少量多次进食碳水化合物,以防止倾倒综合征。目前,EN主要是通过导管喂养,包括经皮内镜下胃造瘘术,经皮X线下胃造口术和经皮空肠造口术。EN保留了胃肠道的结构和功能完整性,对有吞咽困难或有梗阻的患者能够提供有效的营养支持。EN更安全,更便宜,比PN更符合生理。然而,胃肠功能受损的患者,PN是强制性的。虽然PN(通过中央和外周静脉)能够确保最佳的营养,与EN相比,它增加了感染的风险。导管相关血流感染是最常见的严重并发症。因此,在疾病终末阶段的营养支持的益处可能是有限的,并与并发症的增加有关联^[4]。最近德国S3指南建议,只有获益大于出现并发症的风险的患者才给予营养支持。

2 营养状况的评价

患者的营养状况、食物摄入量和疾病严重程度的评估应在第一次接触就开始,随后定期评估(至

少每 4 ~ 8 周), 以尽可能早地识别营养状况的下降。一些问卷能够早期发现营养不良的患者, 并及时给予营养支持。营养风险筛查 2002 (nutritional risk screening 2002, NRS2002) 工具中, 分数的增加与术后并发症的发生率和住院时间增加有关。最近一个研究显示, 营养评价简易问卷法 (short nutritional assessment questionnaire, SNAQ) 用于预测胃癌手术后病死率的风险, 与 SNAQ 评分为 0 相比, SNAQ 评分 > 1 的病死率增加^[5]。在最近的一项回顾性研究中, 775 例接受胃大部切除术的胃癌患者, 体重指数本身并没有影响围手术期的发病率、有无复发和总的生存率^[6]。然而, 体重指数 < 18.5 和术前低白蛋白水平的患者, 术后总的生存期显著降低。有些指标用于预测胃肠道恶性肿瘤患者的预后, 如预后营养指数 (prognostic nutritional index, PNI), 由于其高效率、简易、方便已被广泛使用。PNI 计算公式: $10/\text{血清白蛋白值}(\text{g}/\text{分升}) + 0.005 \times \text{外周血淋巴细胞计数}$ 。得分 < 45 表明严重营养障碍, 而 $\text{PNI} \geq 45$ 为正常的营养状况。最近一项荟萃分析^[7], PNI 与胃癌浸润, 淋巴结转移的深度有关。Sakurai 等^[8]发现, 术前 PNI 是胃癌患者总生存率和疾病特异性生存率的独立预测因子。

3 术前营养

对于接受大手术的患者, 术前营养不良与发病率的增加 (即感染率增加, 伤口愈合延迟和肺部并发症, 包括成人呼吸窘迫综合征) 和病死率密切相关。因此, 改善术前的营养状况可以改善胃癌患者的术后结局。德国 S3 指南推荐为所有膳食摄入不足的患者提供营养支持。若患者胃肠道结构和功能正常, EN 和 PN 一样有效。EN 可以通过鼻胃管或空肠营养管来进行, 如果 EN > 3 周应优先选择通过空肠造口装置。近来, 对 106 例接受胃大部切除术的胃癌患者的一项随机对照试验证实, 术前 EN 能够提高术后营养状况, 减轻炎症反应, 有利于患者的恢复^[9]。对于胃肠道功能受损的患者, 营养支持选择 PN。口服或肠内给予富含免疫成分的营养液 (如精氨酸, N-3 脂肪酸和核苷酸) 称为免疫营养 (immunonutrition, IN)。最近的一项荟萃分析对接受手术的胃癌患者进行了评估, 相比于标准 EN, IN 增加免疫球蛋白的水平、辅助性 T 细胞 17 和自然杀伤细胞, 降低促炎细胞因子如 IL-6 和 TNF- α 的水平, 提高宿主免疫^[10]。另一项基于 21 个随机对照试验荟萃分析比较了择期胃肠手术病人围手术期 IN 和标准 EN 的区别, 围手术期的 IN 显著减少总体

并发症及住院时间, 但不降低病死率^[11]。因此, 欧洲肠外肠内营养学会 (european society of parenteral enteral nutrition, ESPEN)、德国 S3 指南和北美外科营养峰会建议上消化道肿瘤的患者术前 5 ~ 7 d 和术后口服或者肠内给予免疫营养。快速康复外科 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 理念的提出对消化道肿瘤的患者提供了围手术期新的建议。该方案建议术前摄入碳水化合物 (术前晚 800 ml 和第 2 天早晨麻醉诱导前 2 h 400 ml 12.5% 的碳水化合物饮料), 这样能够降低胰岛素抵抗和组织的糖基化, 有助于术后血糖控制和维持正常肠道功能^[12]。

4 术后营养

术后营养支持的作用是维持外科手术后机体分解代谢期的营养状况。一项对 435 例胃癌患者评估围手术状况的前瞻性研究显示, 手术后重度营养不良患病率显著增加 (术前 2.3% 和术后 26.3%)^[13]。年龄大、术前体重减轻和开放性手术都是手术后严重营养不良的危险因素。在术后恢复期间, 食欲和饮食摄入量会下降, 营养状态可能需要 1 年才能恢复, 而小肠功能可在手术后 6 ~ 12 h 之间恢复, 故可以在手术后 6 ~ 12 h 启动 EN。Gabor 等^[14]的研究表明, 手术后 6 h 开始 EN 是安全的。因此, 行上消化道手术的患者通常留置一空肠造口管用于术后给予 EN, 也可根据患者的需要出院后继续给予 EN。相对于通过鼻饲管给予 EN, 胃癌术后早期口服营养也是安全的, 并不增加术后并发症的发生率^[15]。一项对 105 例接受手术治疗的胃肠道肿瘤的患者随机对照实验研究发现, 术后早期营养支持可减少手术创伤引起的高代谢, 维持肠黏膜屏障功能, 降低肠源性感染的发病率, 提高患者的康复率^[16]。围手术期有效的营养支持能够降低营养不良性胃癌患者术后并发症的发生率。在另一个随机对照试验研究中, 468 例中度或重度营养不良胃癌患者或结肠癌患者随机分为术前和术后 7 d 给予人工营养 (EN 或 PN), 围手术期给予营养的患者术后并发症和死亡人数明显减少。最显著减少的是感染性并发症的发生, 比如肺炎或者伤口感染^[17], 同时也减少了总住院时间和术后住院天数。

5 胃切除术后营养补充

贫血是胃切除术后常见的并发症, 铁、维生素 B₁₂ 或叶酸的缺乏也有报道。接受全胃切除术的患者中 50% 发生贫血。消化和铁吸收障碍是胃大部切除术后缺铁性贫血的主要原因。膳食中铁的吸收障碍可能导致胃酸分泌减少, 胃液酸度降低影响铁

的吸收。由于铁吸收的部位是在十二指肠和近端空肠,胃大部切除术后的重建可能会减少铁的吸收。一项对 119 例 I 期胃癌患者行远端胃大部切除术、毕 I 式或 Roux-en-Y 重建的回顾性研究表明,空肠 Roux-en-Y 重建是血红蛋白下降唯一的危险因素^[18]。与胃大部切除术后相比,全胃切除术后贫血和铁缺乏的发病率更高。胃大部切除术后缺铁性贫血的治疗需要纠正循环血红蛋白的含量。同时,对于预期存在铁不足的患者给予硫酸亚铁或葡萄糖酸盐,通常是有效的。维生素 B₁₂ 的缺乏可在全胃切除术后一年后发生。Fischermann 等^[19]发现,重建的类型对维生素 B₁₂ 的吸收没有影响。胃切除后维生素 B₁₂ 缺乏的临床表现一直没有明确的规定,也没有补充维生素 B₁₂ 的治疗标准。德国的 S3 指南建议手术后补充维生素 B₁₂。通过皮下注射和口服维生素 B₁₂ 都是有效的^[20]。事实上,Adachi 等^[21]研究发现口服维生素 B₁₂ 能够有效地增加血清维生素 B₁₂,维生素 B₁₂ 缺乏的症状能迅速解决。Kim 等^[22]发现,治疗胃癌患者全胃切除后维生素 B₁₂ 缺乏,口服维生素 B₁₂ 是安全 and 有效的。因此,全胃切除术后预防性补充维生素 B₁₂ 是一个很好的和方便的选择,可以预防维生素 B₁₂ 缺乏引起的相关症状。胰腺功能不全可能是吸收不良的一个原因^[23]。虽然胃切除术后胰腺外分泌功能不全已经被证实,关键的问题是补充胰酶能否改善胃癌患者的临床结局。一项多中心试验研究发现胰酶的补充并没有引起在安慰剂和酶处理组之间排便习惯的显著差异^[24]。全胃切除术后高剂量的胰酶补充对脂肪泻的效果微乎其微,没有理由常规使用。

6 进展期胃癌患者的营养

肠道功能正常的情况下,肠内营养应优先选择。伴有贲门或幽门狭窄的胃癌患者,可以通过放置支架给予口服补充营养,提高生活质量。欧洲临床营养学会和代谢指南建议,超过 10 d 食物摄入量小于估计摄入能量的 60% 应用 PN。对化疗患者,伴有化疗相关消化道副作用(如厌食、恶心、呕吐、便秘、腹泻)者,PN 是值得推荐的。此外,短期提供 PN 对体重减轻的患者是安全的、有效的。对于腹膜癌和胃肠道功能严重受损的患者,PN 是强制性的。外科手术造成的短肠综合征也需要 PN^[25]。PN 的成功取决于患者的依从性,专业营养师的支持,还有患者、营养师、医师和患者家属之间的合作^[26]。众多的研究中提示,PN 并没有减少化疗毒性^[27]。特别是对于胃癌晚期不存在营养不良的患者,PN 的风险可

能大于益处^[28]。另一方面,对于晚期癌症和中重度营养不良的患者,PN 可以改善生活质量和营养状况^[29]。

7 未来的研究方向

目前胃癌的治疗包括手术切除、新辅助放化疗及围手术期化疗。营养支持治疗已经越来越被临床医生重视,在免疫营养的基础上,近年来又提出了免疫微生态营养,即在肠内营养配方中,又增加了人体肠道的原居菌如乳酸杆菌、双歧杆菌,与肠内致病菌竞争,最终恢复肠内正常菌群。尽管临床营养治疗取得了巨大的进展,胃癌患者新辅助治疗、围手术期营养支持的作用仍有待确定。在欧洲,目前正在研究测试 IN 是否会提高接受新辅助放化疗和围手术期化疗食管癌患者的生活质量。

参考文献

- 1 Gupta D, Lis CG, Granick J, et al. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis[J]. J Clin Epidemiol, 2006, 59(7): 704 - 709.
- 2 Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, et al. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer[J]. Br J Cancer, 2009, 100(1): 63 - 69.
- 3 Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications[J]. Gastroenterol Res Pract, 2011, 2011: 601434.
- 4 Dreesen M, Foulon V, Spriet I, et al. Epidemiology of catheter-related infections in adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review[J]. Clin Nutr, 2013, 32(1): 16 - 26.
- 5 Tegels JJ, de Maat MF, Hulswé KW, et al. Value of geriatric frailty and nutritional status assessment in predicting postoperative mortality in gastric cancer surgery[J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(3): 439 - 445.
- 6 Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, et al. Impact of body mass index on perioperative outcomes and survival after resection for gastric cancer[J]. J Surg Res, 2015, 195(1): 74 - 82.
- 7 Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, et al. Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma[J]. Surg Today, 2010, 40(5): 440 - 443.
- 8 Sakurai K, Ohira M, Tamura T, et al. Predictive potential of preoperative nutritional status in long-term outcome projections for patients with gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 23(2): 525 - 533.
- 9 Ding D, Feng Y, Song B, et al. Effects of preoperative and postoperative enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function of gastric cancer patients[J]. Turk J Gastroenterol, 2015, 26(2): 181 - 185.
- 10 Cerantola Y, Hübner M, Grass F, et al. Immunonutrition in gastrointestinal surgery[J]. Br J Surg, 2011, 98(1): 37 - 48.
- 11 Gianotti L, Braga M, Nespoli L, et al. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer[J]. Gastroenterology, 2002, 122

- (7):1763-1770.
- 12 Mariette C. Role of the nutritional support in the ERAS programme [J]. J Visc Surg, 2015,152(Suppl 1):S18-S20.
- 13 Shim H, Cheong JH, Lee KY, et al. Perioperative nutritional status changes in gastrointestinal cancer patients [J]. Yonsei Med J, 2013,54(6):1370-1376.
- 14 Gabor S, Renner H, Matzi V, et al. Early enteral feeding compared with parenteral nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction [J]. Br J Nutr, 2005,93(4):509-513.
- 15 Hur H, Si Y, Kang WK, et al. Effects of early oral feeding on surgical outcomes and recovery after curative surgery for gastric cancer: pilot study results [J]. World J Surg, 2009,33(7):1454-1458.
- 16 Huang D, Sun Z, Huang J, et al. Early enteral nutrition in combination with parenteral nutrition in elderly patients after surgery due to gastrointestinal cancer [J]. Int J Clin Exp Med, 2015,8(8):13937-13945.
- 17 Wu GH, Liu ZH, Wu ZH, et al. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients [J]. World J Gastroenterol, 2006,12(15):2441-2444.
- 18 Imamura T, Komatsu S, Ichikawa D, et al. Reconstruction method as an independent risk factor for the postoperative decrease in hemoglobin in stage I gastric cancer [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016,31(5):959-964.
- 19 Fischermann K, Harly S, Worning H, et al. Pancreatic function and the absorption of fat, iron, vitamin B₁₂, and calcium after total gastrectomy for gastric cancer [J]. Gut, 1967,8(3):260-266.
- 20 Bradley EL, Isaacs J. Postresectional anemia. A preventable complication of total gastrectomy [J]. Arch Surg, 1976,111(8):844-848.
- 21 Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, et al. Enteral vitamin B₁₂ supplements reverse postgastrectomy B₁₂ deficiency [J]. Ann Surg, 2000,232(2):199-201.
- 22 Kim HI, Hyung WJ, Song KJ, et al. Oral vitamin B₁₂ replacement: an effective treatment for vitamin B₁₂ deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients [J]. Ann Surg Oncol, 2011,18(13):3711-3717.
- 23 Gullo L. Indication for pancreatic enzyme treatment in non-pancreatic digestive diseases [J]. Digestion, 1993,54(Suppl 2):43-47.
- 24 Brägelmann R, Armbrecht U, Rosemeyer D, et al. The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhea after total gastrectomy [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1999,11(3):231-237.
- 25 Winkler MF, Smith CE. Clinical, social, and economic impacts of home parenteral nutrition dependence in short bowel syndrome [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014,38(1 Suppl):32S-37S.
- 26 Richter E, Denecke A, Klapdor S, et al. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer-improvement of the nutritional status and the therapeutic outcome [J]. Anticancer Res, 2012,32(5):2111-2118.
- 27 De Cicco M, Panarello G, Fantin D, et al. Parenteral nutrition in cancer patients receiving chemotherapy: effects on toxicity and nutritional status [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1993,17(6):513-518.
- 28 Koretz RL, Lipman TO, Klein S, et al. AGA technical review on parenteral nutrition [J]. Gastroenterology, 2001,121(4):970-1001.
- 29 Vashi PG, Dahlk S, Popiel B, et al. A longitudinal study investigating quality of life and nutritional outcomes in advanced cancer patients receiving home parenteral nutrition [J]. BMC Cancer, 2014,14:593.
- [收稿日期 2016-09-22][本文编辑 谭毅 吕文娟]

《中国临床新医学》杂志征集广告启事

《中国临床新医学》杂志是经国家新闻出版广电总局批准出版、由国家卫生和计划生育委员会主管、由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊(国内统一连续出版物号为 CN45-1365/R, 国际标准刊号为 ISSN1674-3806, 邮发代号为 48-173, 月刊, 国内外公开发行)。办刊宗旨:报道国内外医学科学的最新研究成果, 传播医学科学的最新理论和信息, 交流医学科学的最新经验, 介绍医学科学的最新技术。主要读者对象为广大的医疗卫生业务技术人员和医院管理工作。

本刊征集承接各种、各类宣传广告, 包括医疗机构介绍, 医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食(药)品及保健酒(茶)类等。热情欢迎广大医疗机构、厂家、商家、销售代表和代理商来人、来电、来函联系商谈广告业务; 欢迎有关公司(个人)承包代理广告业务; 欢迎广大医务人员协助推介联系广告业务。本刊将按照广告费用情况, 实行多种、多方式的优惠、提成、酬劳、佣金、奖励等制度。

本刊地址:广西南宁市桃源路6号广西壮族自治区人民医院内, 邮编:530021, 联系电话:0771-2186013, E-mail: zgl-cxyzz@163.com。

广告刊发需刊登广告方提供以下相关材料:医疗机构需要提供加盖单位公章的营业执照复印件、广告审批文件复印件; 医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食(药)品、保健酒(茶)类等, 需提供加盖公司公章的“广告委托书、生产许可证、产品合格证、销售许可证、广告审批文件”等相关证明材料的复印件。