

胃癌围手术期肠内营养支持治疗的研究进展

林泽晨

【摘要】 我国胃癌发病率及死亡率均较高,目前根治性手术是早期胃癌的主要治疗方法。但胃癌患者往往合并营养不良和免疫功能低下,术后发生并发症的风险很高,对后续化疗也造成很大影响。胃癌围手术期开展肠内营养支持治疗,能有效改善患者的营养状况,加快术后康复,缩短住院时间。笔者对胃癌围手术期营养支持治疗的必要性、肠内营养支持治疗的临床应用方法、肠内免疫营养等方面的研究进展作一综述。

【关键词】 胃癌 围术期 肠内营养 免疫营养

近年来,我国胃癌发病率持续升高^[1]。目前,早期胃癌根治性手术是主要治疗方法。但是术后往往合并营养不良和免疫功能低下,术后发生并发症的风险明显升高,对后续化疗造成很大影响。有文献报道,胃癌患者 5 年生存率仅为 27.4%^[2]。肠内营养支持治疗可以改善外科手术患者的营养状况,加快术后康复。本文对胃癌围手术期营养支持治疗的必要性、肠内营养支持治疗的临床应用方法、肠内免疫营养等方面的研究进展作一综述。

1 营养支持治疗的发展

自上世纪 60 年代末起,肠外营养、肠内营养相继在临床上应用,临床营养支持从技术到理念发生了重大变化。从普遍认为“当患者需要营养时,首选肠外营养”到发现中央腔静脉置管带来严重并发症且导致预后不良,进而认识到肠道黏膜屏障功能的重要性及肠内营养对肠道黏膜的保护作用,然后提出“当肠道有功能且能安全使用时,选择肠内营养”的金标准,再到现在综合评估患者营养需求及病情后“全面营养支持,首选肠内营养,必要时肠内营养+肠外营养联合应用”的理念转变中^[3],可以发现营养学是一个与时俱进、与临床实践紧密结合的应用学科。

近年来,随着临床营养支持的发展与理念更新,发现营养支持具有调节免疫、减轻应激反应、保护胃肠结构及功能、降低炎症反应、改善患者生存等作用。目前,

国内外指南已不再将营养支持认为是单纯的辅助手段,而是认为其有重要的治疗作用,并提出了营养支持治疗的概念^[4]。

2 胃癌围手术期营养支持治疗的必要性

胃癌患者多合并营养不良,原因主要有以下 4 个方面。(1)肿瘤相关性因素:高代谢的癌细胞导致机体糖代谢增强,蛋白质和脂肪分解加快,使患者有饱腹感而厌食^[5]。(2)机械性因素:胃癌肿块导致幽门梗阻,使患者无法正常进食。(3)治疗性因素:放疗化疗毒性反应、手术损伤等导致胃肠黏膜损伤,从而影响患者的消化与吸收功能^[6];加上应激反应,使患者代谢加快,能量消耗增加。(4)陪护性因素:由于家属对患者的营养不良不重视、不了解,或对患者术后吻合口漏等并发症有恐惧心理,再者是认为营养供给会加速肿瘤细胞增殖,常常不给患者提高足够的营养供给。

从短期来看,营养不良不仅会降低患者的免疫功能,增加术后感染性并发症发生率,而且会降低患者后续化疗的耐受能力及生活质量,是预后的风险因素^[7-9]。大量研究表明,胃癌围手术期进行营养支持治疗,有助于减少感染的发生,调节患者免疫功能,加快手术创口的愈合,缩短住院时间,改善患者预后^[9-10]。若胃癌术后患者长期处于营养不良状态,多数会发展为肿瘤恶病质综合征^[11];此时不能通过简单地增加能量供给进行逆转,会严重影响病情及预后^[12]。虽然传统上认为营养有促进肿瘤细胞增殖的风险,但至今未得到临床研究证实^[13-14]。因此,对胃癌围手术期患者开展营养支持治疗是很有必要的^[15]。

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.13.2018-2388

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第四临床医学院

通信作者:林泽晨,E-mail:373691395@qq.com

3 肠内营养支持治疗的临床应用

肠内营养与肠外营养都是临床上常用的营养支持治疗方式。在预防肠黏膜萎缩、保护屏障功能、治疗费用等方面,肠内营养均优于肠外营养。因此,国内外指南推荐只要胃肠道功能允许,优先选择肠内营养^[4,13-14]。

3.1 营养评估 营养评估,即通过体格检查、实验室指标等方法,对患者营养状态进行全面评估。营养评估有助于判断患者营养状况,确定营养不良类型和程度,监测营养支持治疗的疗效。欧洲肠内肠外营养学会认为,所有患者开展营养支持治疗前必须进行营养风险筛查^[16]。目前临床上对肿瘤患者进行营养不良筛查或评估的量表有很多,但拥有较高的灵敏度和特异度且受到国内外指南推荐最多的是患者自评主观全面评价量表(PG-SGA)、营养不良风险筛查(NRS2002)^[13]。PG-SGA是针对肿瘤患者专门设计的营养筛查量表,优点是使用简便,能有效评估肿瘤患者营养状况;缺点是评价者需要经过专门培训,因此在应用上受到了限制^[17]。NRS2002是目前循证医学证据最充分的营养筛查工具^[18],适用于绝大部分住院患者,但非针对肿瘤患者专门设计,无法回答营养支持治疗是否可以与肿瘤治疗同步进行的问题。在中国,对于胃癌手术患者,NRS2002较PG-SGA的使用更简便;对于70岁以下患者,两种评价方法的结果存在一致性;对于70岁以上患者,NRS2002可能更易发现存在营养不良风险的患者^[19]。

3.2 术前肠内营养 传统胃肠道手术前肠道准备(禁食、禁饮、反复灌肠)易造成患者饥饿、焦虑、水电解质紊乱等,诱发强烈的应激反应,这会加重患者发生营养不良的风险。以加速康复外科理念为指导,术前应用肠内营养辅助肠道准备能改善患者营养状况,促进术后胃肠道功能的恢复,且不影响胃肠道清洁^[20]。周雪珍^[21]在术前3d用肠内营养替代聚乙二醇导泻,两者肠道清洁效果相当,且患者肠道功能恢复情况优于传统术前准备方法。许彬东等^[22]报道术前肠内营养能明显改善患者围手术期的营养状况,降低其应激反应,增强免疫功能。国内外指南推荐,对于中、重度营养不良的患者,可予术前肠内营养1~2周^[14,23]。

3.3 术后肠内营养 考虑到食物及消化液可能对手术吻合口造成刺激、从而增加污染机会,传统外科观念认为胃肠道手术患者需要等大肠功能恢复、肛门排气后才能进食或肠内营养支持治疗。但相关文献资料显示,手术导致的消化道麻痹多局限于胃和结肠,虽然术后胃功能恢复需要24~48h,大肠功能恢复需要3~5d,但

小肠的蠕动、消化、吸收等功能在术后短时间内即可恢复正常,为术后早期肠内营养提供了理论依据^[24]。谢荣臻等^[25]对术后6h即开始肠内营养支持(33例)与术后肛门排气后开始肠内营养支持(32例)的胃癌患者术后情况进行比较,结果发现早期开始肠内营养支持能明显改善患者营养状况,提高其免疫功能,减轻炎症反应,缩短住院时间。一篇包含30项随机对照实验(3854例患者)的荟萃分析也得到了类似结论,指出早期肠内营养支持能明显减少术后并发症,缩短住院时间^[26]。因此,只要患者肠道功能完全或部分正常且不存在远端肠管梗阻,术后早期(<24h)开展肠内营养是有益的。

3.4 肠内营养途径 当经口进食不能有效补充营养时,管饲肠内营养是常用的途径。肠内营养管饲途径主要有两类:一是鼻胃管、鼻十二指肠/空肠管等置管,二是胃造口、空肠造口等有创造口。鼻胃管是最常用的肠内营养管饲途径,推荐仅需2~3周肠内营养的患者使用,但存在腹泻、鼻咽黏膜损伤、吸入性肺炎的风险。因此,对于昏迷、胃排空障碍、严重食管反流、有误吸风险的患者,应放置鼻肠管。当鼻胃管、鼻肠管留置4周以上时,需要更换导管。因此,对于需中长期肠内营养的患者,应评估是否有胃造口、空肠造口的指征。与鼻肠管类似,空肠造口适用于胃肠道功能基本正常但胃排空障碍或误吸风险高的患者,具体方法有手术、放射引导下介入、经皮内窥镜法等。肠内营养管饲途径的选择原则如下:(1)营养支持治疗有效;(2)置管方式相对简单、方便;(3)并发症较少;(4)舒适,有利于长期带管^[27]。

3.5 肠内营养制剂 肠内营养制剂有两类,即匀浆膳、商品制剂。匀浆膳由自然食物研磨混合而成,来源丰富,更易被患者接受,但也存在易污染、相对稠厚、不易通过鼻饲管等缺点,因此应用范围受限^[28]。商品营养制剂按其功能和成分可分为3大类:整蛋白型、预消化型、特殊疾病型,其中包括使用高脂低碳水配方的肿瘤专用型。肿瘤细胞的特征之一是以葡萄糖酵解为主要、唯一的能量获取方式^[29],但对脂肪的利用率很低。生酮饮食是指高脂肪、低碳水比例的配方饮食。将生酮饮食作为一种代谢疗法用于辅助肿瘤治疗是近期的研究方向之一。笔者对近年来相关研究进行评价,发现部分研究认为生酮饮食对肿瘤患者可能有潜在获益,但也有其他研究给出消极的结论^[30-31]。由于相关研究设计存在缺陷,结果差异不明显,证据质量较差,因此指南尚未推荐肿瘤患者的肠内营养支持采用低糖高脂的营养配比^[13-14]。

4 肠内免疫营养

近年来,营养支持治疗在肿瘤综合治疗中的地位已得到临床认可。随着临床研究的开展以及理念的更新,营养支持治疗已从单纯补充能量向个体化营养治疗定位转变。目前研究热点是肠内免疫营养,即通过添加某些具有特殊功能的营养素和调节因子,在进行营养支持干预的基础上同时对患者免疫功能进行调节。

胃癌根治术后往往合并营养不良、免疫抑制等,原因主要有以下 3 个方面:(1)营养不良导致免疫功能下降;(2)手术导致的应激反应抑制免疫功能;(3)肿瘤本身造成机体的免疫抑制^[29]。在上述 3 者共同作用下,不仅可能导致感染性并发症和器官功能紊乱,也存在体内残留肿瘤细胞逃避免疫监视迅速增殖的风险,对预后不利。

肠内免疫营养中添加的特殊营养素主要有精氨酸、谷氨酰胺、 ω -3 脂肪酸等。精氨酸是机体合成 NO 的唯一底物,NO 能刺激 T 淋巴细胞增殖,并以 T 淋巴细胞为中介发挥调节免疫功能、增强免疫防御的作用^[32]。谷氨酰胺不仅能促进肠黏膜修复,还能刺激 T 淋巴细胞增殖,增强巨噬细胞的免疫功能^[33]。 ω -3 脂肪酸能竞争性抑制花生四烯酸代谢转变为炎症因子,进而减轻机体的炎症反应,从而保护免疫系统^[34]。

现有的随机对照研究和荟萃分析结果表明,胃癌围手术期开展肠内免疫营养,可以降低患者术后感染性并发症发生率,缩短术后住院时间,减少住院费用^[35-37]。欧洲肠内肠外营养学会、美国肠内外营养协会建议,对术前存在营养不良(NRS>3 分)的患者,在围手术期常规使用肠内免疫营养^[13-14]。但目前临床使用的肠内免疫营养制剂多为添加特殊营养素的复方制剂,具体到个别营养素是否对患者有益尚无定论。

5 小结

近 20 年来,临床营养学取得了明显进步,部分肿瘤患者获益。营养支持目的从最初的单纯维持氮平衡向调节细胞代谢和生理功能转变。当前,胃癌围手术期营养支持计划在理论及应用上取得了一定共识,但仍有很大的研究空间:是否存在对肿瘤患者有特殊获益的营养物质配比?免疫营养能否降低肿瘤复发风险,改善患者预后?如何个体化开展免疫营养?

未来营养支持治疗可能会以营养药理学为理论基础,通过生长因子、免疫调节物质等调节人体生理代谢过程,从而加强营养支持的作用。通过对营养及代谢调

节因子的深入研究,营养支持治疗将不仅仅是胃癌乃至肿瘤疾病的辅助性治疗手段之一,也可能成为主要或次要的治疗手段。

6 参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in Globocan 2012[J]. International Journal of Cancer, 2015, 136(5): E359-386.DOI:10.1002/ijc.29210.
- [2] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.
- [3] 黎介寿. 临床营养支持的发展趋势[J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17(1): 1-4.
- [4] 王新颖. 2016 年成人危重症病人营养支持治疗实施与评价指南解读[J]. 肠外与肠内营养, 2016, 23(5):263-269.
- [5] 张伟,朱维铭. 晚期胃癌规范化营养支持治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(10):1118-1123.
- [6] Blum D,Omlin A,Baracos VE, et al. Cancer cachexia: A systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer[J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2010, 80(1):114-144.DOI:10.1016/j.critrevonc.2010.10.004.
- [7] Bozzetti F,Mariani L,Vullo SL,et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients[J]. Springer Verlag, 2012, 20(8):1919-1928.DOI:10.1007/s00520-012-1387-x.
- [8] Lis-Christopher G,Gupta D,Lammersfeld-Carolyn A, et al. Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer—a systematic review of the epidemiological literature [J]. Nutrition Journal, 2012, 11(1):27.DOI:10.1186/1475-2891-11-27.
- [9] Marano L,Porfidia R,Pezzella M, et al. Clinical and Immunological Impact of Early Postoperative Enteral Immunonutrition After Total Gastrectomy in Gastric Cancer Patients: A Prospective Randomized Study[J]. Springer US, 2013, 20(12): 3912-3918.DOI:10.1245/s10434-013-3088-1.
- [10] Barker L,Gray C,Wilson L, et al. Preoperative Immunonutrition and Its Effect on Postoperative Outcomes in Well-nourished and Malnourished Gastrointestinal Surgery Patients: a Randomised Controlled Trial[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2013, 67(8): 802.DOI:10.1038/ejcn.2013.117.
- [11] Huhmann MB,August DA. Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (aspen) Clinical Guidelines for Nutrition Support in Cancer Patients: Nutrition Screening and Assessment[J]. Nutrition in Clinical Practice, 2008, 23(2): 82-188. DOI:10.1177/0884533608314530.
- [12] Balstad TR,Solheim TS,Strasser F, et al. Dietary treatment of weight loss in patients with advanced cancer and cachexia: A systematic literature review[J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2014, 91(2): 210-221.DOI:10.1016/j.critrevonc.2014.02.005.
- [13] Arends J,Bachmann P,Baracos V, et al. Espen Guidelines on Nutrition in Cancer Patients[J]. Clinical Nutrition, 2017, 36(1):

- 11-48.DOI:10.1016/j.clnu.2016.07.015.
- [14] August DA,Huhmann MB. Directors ASFPAN(BO. Aspen Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation[J]. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2009, 33(5): 472-500.DOI:10.1177/0148607109341804.
- [15] 张伟,李国立,黎介寿. 胃肠道恶性肿瘤病人的围手术期营养支持治疗[J]. 肠外与肠内营养, 2016, 23(6): 326-328.
- [16] Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition—An ESPEN Consensus Statement[J]. Clinical Nutrition, 2015, 34(3): 335-340.DOI:10.1016/j.clnu.2015.03.001.
- [17] 石英英,张晓伟,袁凯涛,等. PG-SGA 操作标准介绍[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(22): 1779-1782.
- [18] Davoodi A, Gholizadeh L, Rezazadeh H, et al. Effects of a Self-care Education Program on Quality of Life of Patients with Gastric Cancer After Gastrectomy[J]. The Journal of Community and Supportive Oncology, 2015, 13(9):330-336.DOI:10.12788/jcso.0158.
- [19] Chi J,Yin S,Zhu Y, et al. A Comparison of the Nutritional Risk Screening 2002 Tool with the Subjective Global Assessment Tool to Detect Nutritional Status in Chinese Patients Undergoing Surgery with Gastrointestinal Cancer[J]. Gastroenterology Nursing, 2017, 40(1): 19-25.DOI:10.1097 / SGA.000000000000157.
- [20] Ho VW, Leung K, Hsu A. A Low Carbohydrate, High Protein Diet Slows Tumor Growth and Prevents Cancer Initiation[J]. Cancer Research, 2011, 71(13):4484-4493.DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-3973.
- [21] 周雪珍. 肠内营养乳剂辅助肠道准备对胃癌患者营养支持的影响[J]. 护理实践与研究, 2017, 14(20):103-105.
- [22] 许彬东,黄国忠,陈豪,等. 术前肠内营养对食管癌围手术期营养状态、免疫功能与应激反应的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2018, 25(4): 204-208.
- [23] 李增宁,陈伟,齐玉梅,等. 肿瘤患者特殊医学用途配方食品应用专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2016, 3(2): 95-99.
- [24] Szczepanik A, Scisło L, Walewska E, et al. The Effect of Immunomodulating Enteral Nutrition on Postoperative Cytokine Profile in Gastric Cancer Patients[J]. Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, 2010, 29 (172): 235-240.
- [25] 谢荣臻,曾祥福,邓伟,等. 术后早期肠内营养在胃癌病人治疗中的临床观察[J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(4): 225-228.
- [26] Yan X, Zhōu F, Lan T, et al. Optimal Postoperative Nutrition Support for Patients with Gastrointestinal Malignancy: a Systematic Review and Meta-analysis[J]. Clinical Nutrition, 2017, 36(3):710-721.DOI:10.1016/j.clnu.2016.06.011.
- [27] 杨敏,邓辉胜. 老年患者肠内营养管饲途径的选择[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(1): 63-65.
- [28] 孙晋洁,徐旭娟. 肠内营养的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(11):1525-1530.
- [29] Hanahan D,Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.DOI:10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [30] Oliveira CL, Mattingly S, Schirmacher R, et al. A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: a Narrative Review [J]. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2018, 118(4): 668-688.DOI:10.1016/j.jand.2017.02.003.
- [31] Erickson N,Boscheri A,Linke B, et al. Systematic Review: Isocaloric Ketogenic Dietary Regimes for Cancer Patients [J]. Medical Oncology, 2017, 34(5): 72.DOI:10.1007/s12032-017-0930-5.
- [32] Sikalidis AK. Amino Acids and Immune Response: a Role for Cysteine, Glutamine, Phenylalanine, Tryptophan and Arginine in T-cell Function and Cancer? [J]. Pathology & Oncology Research, 2015, 21(1): 9-17.DOI:10.1007/s12253-014-9860-0.
- [33] Renner K, Singer K, Koehl GE, et al. Metabolic Hallmarks of Tumor and Immune Cells in the Tumor Microenvironment[J]. Frontiers in Immunology, 2017, 8:248.DOI:10.3389/fimmu.2017.00248.
- [34] Kunisawa J, Arita M, Hayasaka T, et al. Dietary ω3 Fatty Acid Exerts Anti-allergic Effect Through the Conversion to 17, 18-e-poxyeicosatetraenoic Acid in the Gut [J]. Scientific Reports, 2015, 5: 9750.DOI:10.1038/srep09750.
- [35] Skořepa P,Adiamah A,Lobo D. A Systematic Review of the Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes After Surgery for Gastrointestinal Cancer[J]. Clinical Nutrition, 2018, 37(1):280.DOI:10.1016/j.clnu.2018.06.1982.
- [36] Cheng Y, Zhang J, Zhang L, et al. Enteral Immunonutrition Versus Enteral Nutrition for Gastric Cancer Patients Undergoing a Total Gastrectomy: a Systematic Review and Meta-analysis[J]. BMC Gastroenterology, 2018, 18(1):11.DOI:10.1186/s12876-018-0741-y.
- [37] Scislo L,Pach R,Nowak A, et al. The Impact of Postoperative Enteral Immunonutrition on Postoperative Complications and Survival in Gastric Cancer Patients—randomized Clinical Trial[J]. Nutrition and Cancer, 2018, 70(3): 453-459. DOI:10.1080/01635581.2018.1445770.

(收稿日期:2018-09-19)

(本文编辑:陈丹)