

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.28.022

文章编号: 1005-8982 (2018) 28-0122-05

临床报道

肠内营养支持对进展期胃癌术后营养及化疗耐受性的影响*

张迪¹, 张立¹, 陆宏伟¹, 吉鸿¹, 卢乐¹, 张瑜², 黎一鸣¹

(西安交通大学第二附属医院 1. 普通外科, 2. 内分泌科, 陕西 西安 710004)

摘要: **目的** 探讨肠内营养支持对进展期胃癌术后营养及化疗耐受性的影响。**方法** 选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月西安交通大学第二附属医院收治的 54 例接受化疗的进展期胃癌患者, 所有患者术后均恢复顺利, 无心肺肾等伴随疾病, 无代谢性疾病及免疫性疾病, 实验过程中未发现肿瘤复发及转移, 对照组按常规健康指导, 实验组在常规指导基础上, 加用肠内营养制剂, 测量所有患者入院及化疗后第 1、7 和 14 天的体重指数, 检测化疗前、化疗第 1、7 和 14 天的血清清蛋白、IgA 和外周血白细胞计数, 以及营养状况和淋巴细胞亚群情况。**结果** 两组患者化疗前的体重指数、清蛋白、前清蛋白、转铁蛋白、白细胞计数、IgA 等指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 化疗后再次检查上述指标发现, 各指标均较化疗前降低, 化疗后第 1 天的清蛋白、前清蛋白及转铁蛋白差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 化疗后第 7 和 14 天的指标两组差异逐渐加大; 与化疗前比较, 实验组化疗后 CD4⁺ 淋巴细胞亚群数量增加, 实验组骨髓毒性、胃肠道反应程度较对照组减弱, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 对于进展期胃癌患者, 化疗期间的营养指导及口服营养素的补充能有效提高患者的能量摄入, 维持良好的营养状况, 改善患者的营养状态和免疫功能, 提高化疗的耐受性, 取得更好的疗效。

关键词: 营养支持; 进展期胃癌; 术后; 化疗

中图分类号: R735.2

文献标识码: B

进展期胃癌患者由于肿瘤、手术及化疗等多种原因, 或多或少存在营养状况不佳, 而营养状况差不仅影响患者的生活质量, 而且会增加治疗副作用, 影响患者的依从性和耐受性, 进而影响术后化疗的进行, 甚至导致患者因无法耐受而终止治疗。对恶性肿瘤患者是否进行营养支持尚存在争议, 有研究认为^[1-2], 化疗期间适当的营养支持可改善肿瘤患者的营养指标, 提高患者对化疗的耐受性, 进一步提高化疗对肿瘤患者的疗效。欧洲肠外肠内营养学会 (ESPEN) 制订的营养风险筛查, 采用评分方法对营养风险进行评估, 并建议对 NRS 评分 ≥ 3 的患者进行临床营养支持。本研究对进展期胃癌患者化疗时的营养指标、免疫学指标、化疗毒副反应情况进行对比分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月西安交通大学第二附属医院普通外科收治的 54 例进展期胃癌术后化疗患者, 知情同意, 自愿参加。按随机分组原则进行分组: 实验组 27 例, 其中, 男性 17 例, 女性 10 例, 年龄 48 ~ 61 岁, 中位年龄 57 岁, 行远端胃癌根治术 18 例, 近端胃癌根治术 6 例, 全胃切除 3 例; 对照组 27 例, 其中, 男性 20 例, 女性 7 例, 年龄 48 ~ 61 岁, 中位年龄 56 岁, 行远端胃癌根治术 19 例, 近端胃癌根治术 4 例, 全胃切除 4 例。

所有患者既往无恶性肿瘤病史及放疗史, 术后均恢复顺利, 无心肺肾等伴随疾病, 无代谢性疾病及免疫性疾病, 实验过程中未发现肿瘤复发和转移, 两

收稿日期: 2018-01-17

* 基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目 (No: 2016SF-137)

[通信作者] 黎一鸣, E-mail: liyiming2003@sina.com

组患者在性别、年龄、手术方式、肿瘤分期等各方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均经病理检查确诊为进展期胃癌,都选用标准的 FOLFOX4 化疗方案,本研究已通过该院伦理委员会的审核。

1.2 治疗方法

两组患者于术后 2 周化疗,均采用 FOLFOX4 化疗方案(第 1 天 5% 葡萄糖 500 ml+ 奥沙利铂 150 ~ 200 mg 静脉滴注,第 1 ~ 5 天,5% 葡萄糖 250 ml+ 亚叶酸钙 200 mg 静脉滴注,5% 葡萄糖 500 ml+ 氟尿嘧啶 750 mg),所用患者均完成 1 个周期化疗,期间止吐及增强免疫力药物应用相同。

两组均有营养支持小组根据临床营养诊疗流程进行治疗,术前两组患者营养风险筛查评分(NRS)差异无统计学意义($P>0.05$),术后出院后化疗前,告知患者可能出现的化疗不良反应,指导进食高营养易消化食物,化疗出院后进行电话随访,鼓励患者进食,指导不良反应的应对措施,详细记录患者营养摄入情况,指导少量多餐饮食、鼓励增加营养摄入,所有患者的目标总供能为每天 30 ~ 35 Kcal/kg,其中,碳水化合物 3 ~ 4 g/(kg·d),蛋白质 1.2 ~ 2 g/(kg·d),脂肪 0.8 ~ 1.2 g/(kg·d),实验组患者在上述治疗基础上再给予口服营养素补充,营养素是在整个研究过程中一直服用。

1.3 观察指标

1.3.1 营养指标 两组患者于化疗前和化疗结束后检测体重、BMI,空腹抽取外周血,应用全自动生化分析仪检测前清蛋白、转铁蛋白、清蛋白、白细胞计数、IgA 等。流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群数量。不良反应评价:骨髓毒性、胃肠道反应及神经毒性。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验和重复测量设计的方差分析,计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者均为进展期胃癌患者,化疗前性别、年龄、手术方式、肿瘤分期等一般资料的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 化疗前后营养学及免疫学治疗比较

实验组与对照组化疗前后各指标变化比较采用重复测量设计的方差分析。结果:体重指数:①不同时间的比较有差异($F=10.010, P=0.002$);②组间的比较有差异($F=3.121, P=0.027$);③两组变化趋势的比较无差异($F=0.494, P=0.687$)。清蛋白:①不同时间的比较有差异($F=14.670, P=0.000$);②组间的比较有差异($F=6.662, P=0.000$);③两组变化趋势的比较无差异($F=0.818, P=0.486$)。前白蛋白:①不同时间的比较有差异($F=73.620, P=0.000$);②组间的比较有差异($F=3.740, P=0.012$);③两组变化趋势的比较有差异($F=8.759, P=0.000$)。转铁蛋白:①不同时间的比较有差异($F=15.40, P=0.000$);②组间的比较有差异($F=5.848, P=0.000$);③两组变化趋势的比较无差异($F=2.350, P=0.074$)。白细胞计数:①不同时间的比较无差异($F=0.162, P=0.687$);②组间的比较有差异($F=8.902, P=0.000$);③两组变化趋势的比较差异无统计学意义($F=0.753, P=0.522$)。IgA:①不同时间的比较有差异($F=5.633, P=0.019$);②组间的比较有差异($F=6.841, P=0.000$);③两组变化趋势的比较无差异($F=1.440, P=0.232$)。以上指标变化趋势说明在化疗过程中实验组较对照组有更好的营养状态。见表 2。

两组患者化疗后两组指标相应下降,但实验组下降缓慢,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果:CD4⁺:①不同时间的比较有差异($F=4.315, P=0.039$);②组间的比较有差异($F=8.548, P=0.000$);③两组变化趋势的比较无差异($F=0.444, P=0.723$);CD8⁺:①不同时间的比较无差异($F=0.054, P=0.816$);②组

表 1 两组患者一般资料比较

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	清蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤分期/例			手术方式/例		
					II	III	IV	近端胃	远端胃	全胃
实验组	17/10	58.3 \pm 6.8	21.15 \pm 1.27	35.43 \pm 2.56	3	20	4	6	18	3
对照组	20/7	59.8 \pm 7.5	20.68 \pm 1.98	34.68 \pm 3.01	2	18	7	4	19	4
t/χ^2 值	0.508	0.770	1.038	0.986		1.123			0.570	
P 值	0.476	0.445	0.304	0.329		0.570			0.752	

间的比较无差异 ($F = 0.087$, $P = 0.967$); ③两组变化趋势的比较无差异 ($F = 0.121$, $P = 0.948$)。CD4⁺/CD8⁺: ①不同时间的比较有差异 ($F = 4.025$, $P = 0.046$); ②组间的比较无差异 ($F = 0.480$, $P = 0.696$); ③两组变化趋势的比较无差异 ($F = 0.133$, $P = 0.940$)。综上各指标, 化疗期间给予额外肠内营养可一定程度改善患者的免疫功能。见表 3。

2.3 化疗不良反应评价

不良反应评价是以骨髓毒性、胃肠道反应及神经毒性等比较常见, 并且与本化疗方案相关的项目进行评价。经比较, 发现在骨髓毒性、胃肠道反应程度方面, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 实验组较对照组减弱。见表 4。

表 2 两组患者营养学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	化疗前 1 天	化疗后 1 天	化疗后 7 天	化疗后 14 天
体重指数 / (kg/m^2)				
实验组	21.15 ± 1.27	20.79 ± 1.47	20.27 ± 1.75	21.19 ± 1.88 [†]
对照组	20.68 ± 1.98	20.21 ± 1.68	19.58 ± 1.61	19.98 ± 1.94
清蛋白 / (g/L)				
实验组	35.43 ± 5.46	33.15 ± 4.61 [†]	34.43 ± 4.86 [†]	36.76 ± 4.87 [†]
对照组	34.68 ± 5.64	30.27 ± 3.98	31.24 ± 4.31	33.52 ± 4.65
前清蛋白 / (mg/L)				
实验组	254.35 ± 67.54	275.48 ± 48.28	318.73 ± 74.38 [†]	335.61 ± 67.49 [†]
对照组	245.54 ± 54.38	221.68 ± 38.29	226.15 ± 55.37	220.69 ± 47.83
转铁蛋白 / (g/L)				
实验组	2.51 ± 0.58	2.50 ± 0.73 [†]	2.29 ± 0.57 [†]	2.54 ± 0.79 [†]
对照组	2.53 ± 0.43	2.21 ± 0.56	1.78 ± 0.52	2.01 ± 0.65
白细胞计数 / ($\times 10^9$ 个/L)				
实验组	5.45 ± 1.24	4.24 ± 1.35 [†]	6.72 ± 2.95	4.68 ± 3.69
对照组	6.02 ± 1.89	3.68 ± 1.68	5.98 ± 3.07	4.84 ± 3.54
IgA / (g/L)				
实验组	2.23 ± 0.83	2.16 ± 0.23	1.98 ± 0.24 [†]	2.25 ± 0.68 [†]
对照组	2.21 ± 0.52	2.14 ± 0.36	1.67 ± 0.17	1.97 ± 0.46

注: 白细胞计数的比较, 考虑到患者均常规应用具有升白作用的药物, 因此该指标参考意义较小; † 与对照组比较, $P < 0.05$

表 3 不同免疫学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	实验组				对照组			
	化疗前 1 天	化疗后 1 天	化疗后 7 天	化疗后 14 天	化疗前 1 天	化疗后 1 天	化疗后 7 天	化疗后 14 天
CD4 ⁺	39.76 ± 6.67	37.47 ± 6.85	34.51 ± 7.62 [†]	39.82 ± 7.05 [†]	38.89 ± 8.32	36.58 ± 6.73	31.42 ± 5.68	36.75 ± 6.82
CD8 ⁺	25.29 ± 5.34	25.68 ± 5.71	24.94 ± 6.02	25.68 ± 5.83	25.01 ± 6.53	24.87 ± 5.74	25.41 ± 4.52	25.59 ± 5.79
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.56 ± 0.85	1.58 ± 0.73	1.43 ± 0.56 [†]	1.59 ± 0.74 [†]	1.45 ± 0.76	1.32 ± 0.68	1.27 ± 0.72	1.35 ± 0.55

注: † 与对照组比较, $P < 0.05$

表 4 两组患者化疗毒副反应比较 例

组别	骨髓毒性 [†]					胃肠道反应 [†]					神经毒性				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
实验组	5	17	3	2	0	6	10	7	1	1	10	16	1	0	0
对照组	4	13	6	4	0	2	4	13	5	3	5	13	8	0	0
χ^2 值	2.311					9.976					7.405				
P 值	0.510					0.041					0.025				

注: † 与对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

进展期胃癌就诊时常伴随不同程度的营养不良^[3-4], 其原因有以下几个方面: ①肿瘤本身产生的抑制因子抑制食欲, 肿瘤本身引起消化道梗阻, 导致进食减少; ②各种营养成分代谢紊乱, 分解代谢增加, 合成代谢减弱; ③手术本身对消化道的切除与重建, 影响患者食欲及消化吸收; ④后续的放化疗产生一系列消化道症状, 导致厌食、消化吸收障碍及能量代谢障碍。这一系列因素导致机体处于免疫抑制状态, 因此进展期胃癌患者的营养状况不佳, 免疫功能低下^[5-7]。而机体免疫应答在肿瘤杀伤中起到重要作用, 这种状态直接影响患者的治疗效果, 降低患者的生活质量, 最终可能影响患者的疗效和预后, 因而中晚期胃癌患者的治疗效果差强人意^[8-9]。对于存在体重下降, 营养不良的非终末期肿瘤患者化疗期间应该给予肠内营养, 以改善或维持营养状况, 改善患者生活质量^[10-11]。

目前, 对于恶性肿瘤患者是否给予营养支持治疗仍存在较大的争议^[12-13], 加强肿瘤患者的营养支持有可能促进患者体内残余肿瘤细胞的增殖, 但另一方面, 由于营养不良也可降低机体的免疫功能, 影响机体的抗肿瘤作用, 并且营养不良的肿瘤患者如果应用合适的全肠外营养可迅速纠正 NK 细胞活性的低下^[14-15]。也有报道^[16-18]显示, 对肿瘤患者给予营养支持可增加机体营养物质储备, 提高机体的营养状况, 增强机体免疫功能, 增强患者的免疫抗病能力, 提升患者对癌症治疗的耐受性, 以促进针对肿瘤治疗的顺利完成, 并且可以减轻化疗的毒副作用, 可以提升患者对癌症治疗的耐受能力, 提高患者的营养状况。

本研究对进展期胃癌患者化疗期间在正常营养指导的基础上给予肠内营养制剂, 结果显示, 两组患者化疗前后各项营养指标比较差异无统计学意义, 而化疗后, 实验组各项营养指标与对照组比较差异有统

计学意义, 如前清蛋白、转铁蛋白、清蛋白等。通过对淋巴细胞亚群进行分析显示, 实验组患者化疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 较对照组改善, 这说明, 在化疗期间给予额外肠内营养制剂可改善机体营养状态, 改善患者免疫功能, 可使患者对化疗耐受度增加, 可能取得更好的治疗效果^[19-20]。通过两组化疗期间各项副反应情况, 实验组患者的化疗副反应减弱, 通过对患者的营养支持, 可使进展期胃癌术后患者化疗期间临床受益, 提高化疗耐受性, 改善患者的生活质量^[21-22]。

综上所述, 恶性肿瘤患者化疗期间的营养支持对患者有益^[23-24], 本文显示, 对于进展期胃癌的术后治疗, 应加强患者的营养支持, 在正常营养指导的基础上加用肠内营养制剂, 可以明显提高患者的化疗耐受, 避免避免体质下降, 改善机体的免疫功能, 使患者能耐受化疗, 为完成后续治疗提供了良好的基础, 使进展期胃癌术后后续治疗过程中临床获益。

参 考 文 献:

- [1] ALLUM W H, BLAZEBY J M, GRIFFIN S M, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer[J]. Gut, 2011, 60(11): 1449-1472.
- [2] TEPEB S. Can gastric cancer be prevented[J]. J Physiol Pharmacol, 2009, 60(7): 71.
- [3] WATTERSON C, FRASER A, BANKS M, et al. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of malnutrition in adult patients across the continuum of care[J]. Nutrition and Dietetics, 2009, 66: S1-34.
- [4] AGARWAL E, FERGUSON M, BANKS M, et al. Nutritional status and dietary intake of acute care patients: results from the Nutrition Care Day Survey 2010[J]. Clin Nutr, 2012, 31(1): 41-47.
- [5] KANDA M, FUJII T, KODERA Y, et al. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer[J]. Br J Surg, 2011, 98(2): 268-274.
- [6] PERSSON C R, JOHANSSON B B, SJÖDEN P O, et al. A randomized study of nutritional support in patients with colorectal and gastric cancer[J]. Nutr Cancer, 2002, 42(1): 48-58.

- [7] ELIA M. Oral nutritional support in patients with cancer of the gastrointestinal tract[J]. *J Hum Nutr Diet* 24(5): 417-420.
- [8] 顾荣民, 文旭, 韦达, 等. 术中腹腔灌注化疗及术后营养支持对进展期胃癌术后肠黏膜屏障功能及免疫功能的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(5): 468-472.
- [9] 刘卓, 于杰. 免疫增强型肠内营养对胃癌根治患者术后免疫功能和炎症反映的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(1): 66-68.
- [10] MARIANI L, LO V S, BOZZETTI F. SCRINIO Working Group. Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(2): 301-309.
- [11] GOKHALE A S, MCLAUGHLIN B T, FLICKINGER J C, et al. Clinical and dosimetric factors associated with a prolonged feeding tube requirement in patients treated with chemoradiotherapy (CRT) for head and neck cancers[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1): 145-151.
- [12] HILL A, KISS N, HODGSON B, et al. Associations between nutritional status, weight loss, radiotherapy treatment toxicity and treatment outcomes in gastrointestinal cancer patients[J]. *Clin Nutr*, 2011, 30(1): 92-98.
- [13] HALPEM-SILVEIRA D, SUSIN L R, BORGES L R, et al. Body weight and fat-free mass changes in a cohort of patients receiving chemotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2010, 18(5): 617-625.
- [14] GUPTA D, LIS C, VASHI P, et al. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2010, 18(3): 373-381.
- [15] NOURISSAT A, VASSON M P, MERROUCHE Y, et al. Relationship between nutritional status and quality of life in patients with cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(9): 1238-1242.
- [16] 胡培英, 孙元水. 肠内营养泵在胃癌术后化疗中的应用[J]. *浙江医学*, 2012, 34(11): 870-872.
- [17] 李卫, 周铃, 孙浩. 早期肠内营养对胃癌患者根治术后临床结局的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(1): 56-58.
- [18] GAURAV K, GOEL R K, SHUKLA M, et al. Glutamine: A novel approach to chemotherapy-induced toxicity[J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2012, 33(1): 13-20.
- [19] WILLIAMS G F, TEO M T, SEN M, et al. Enteral feeding outcomes after chemoradiotherapy for oropharynx cancer: A role for a prophylactic gastrostomy[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(5), 434-440.
- [20] HUGHES B G, JAIN V K, BROWN T, et al. Decreased hospital stay and significant cost savings after routine use of prophylactic gastrostomy for high-risk patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy at a tertiary cancer institution[J]. *Head Neck*, 2013, 35(3), 436-442.
- [21] 张才华, 李国立, 范朝刚, 等. FLEEOX 新辅助化疗对进展期胃癌患者营养状况的影响[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2012, 19(8): 838-841.
- [22] ROSS P J, ASHLEY S, NORTON A, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(10): 1905-1911.
- [23] BRIZEL D M, ALBERS M E, FISHER S R, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer[J]. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338(25): 1798-1804.
- [24] VALENTINI V, MARAZZI F, BOSSOLA M, et al. Nutritional counselling and oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy[J]. *J. Hum. Nutr. Diet*, 2012, 25(3), 201-208.

(张西倩 编辑)