

恶性肿瘤能量—营养素代谢治疗新思维

李苏宜 (安徽省肿瘤医院, 安徽 合肥 230031)

摘要:恶性肿瘤或机体产生细胞因子致机体能量—营养素代谢异常,组织利用葡萄糖障碍,胰岛素抵抗;蛋白质代谢呈负氮平衡,瘦组织群下降;脂肪分解和脂肪酸氧化增加。逆转治疗思路应以减少肿瘤负荷为主,联合营养支持、代谢治疗和胃肠功能调理。胰岛素促糖原、脂肪、蛋白质合成,显著改善微量营养素摄取和脂肪代谢,无促肿瘤病程进展证据。 ω -3脂肪酸、支链氨基酸、谷氨酰胺可调控肿瘤患者机体营养代谢。rhGH促蛋白质合成,提高营养物质转换率及肠道钙磷吸收,维护肠屏障,肿瘤临床不应轻易放弃,基于肿瘤细胞GHR表达状态个体化应用可能性或许存在。肿瘤临床常见肠功能障碍、消化吸收障碍、动力障碍和屏障障碍,需要正确认知与合理处置。

主题词:肿瘤;营养素;代谢治疗

中图分类号:R73;R151.4*3 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2014)08-0615-04
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2014.08.B001

Progress on Energy and Nutrient Metabolism in Treatment for Cancer

LI Su-yi

(Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230031, China)

Abstract: Cancer-associated malnutrition can result from local effects of tumor and cytokines. It can cause alterations in energy and nutrient metabolism, abnormal glucose utilization, insulin resistance, negative nitrogen balance, decreasing lean mass, increasing lipolysis and fatty acid oxidation. Reversal treatment includes reducing tumor burden, nutritional support, metabolism treatment, recovery of gastrointestinal function. Insulin can increase the synthesis of glycogen, fat, protein and significantly increase micronutrient intakes and fat metabolism. There is no evidence that insulin promotes tumor progression. ω -3 fatty acids, branched-chain amino acid and glutamine may regulate nutrient metabolism in cancer patients. rhGH can promote protein synthesis, improve the conversion rate of nutrients and intestinal absorption of calcium and phosphorus and maintain the intestinal barrier. rhGH should not be given up easily. It may be possible to apply rhGH based on the state of individual tumor cells expressing GH receptor. We should have correct understanding of disorders of bowel function, digestive, absorption, motility, barrier and treat them reasonably.

Subject words: neoplasms; nutrient; metabolism treatment

恶性肿瘤致机体发生能量—营养素代谢异常变化,影响结构、功能、代谢、免疫状况、损伤后修复、原发病治疗,肌肉与内脏蛋白、免疫蛋白及各种血浆蛋白、酶分解,多脏器功能衰竭。与正常细胞相比,肿瘤细胞的代谢究竟发生了哪些改变?与肿瘤发生发展的关系如何?这些问题研究了近百年,细胞代谢与肿瘤之间关系复杂,仍是迷雾一团。近年来,由于生物医学研究思路、方法和技术大大拓展,恶性肿瘤代谢相关研究也在日益增多。

通讯作者:李苏宜,教授,主任医师,博士;安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科,安徽省合肥市环湖东路107号(230031);
E-mail: lisuyi@cscs.org.cn

收稿日期:2014-04-18

1 异常代谢状态及逆转治疗思路

能量—营养素异常代谢致患者营养不良,其与良性疾病消耗有根本区别,表现为脂肪、蛋白质储存均显著下降,厌食、进行性体重下降、贫血、低蛋白血症,晚期出现器官衰竭。

1.1 异常的能量—营养素分解代谢状态

葡萄糖转化增加和外周组织利用葡萄糖障碍,胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足。肿瘤细胞糖酵解相关酶类表达显著升高,大量摄取葡萄糖并产生乳酸,葡萄糖酵解是惟一能量获取方式。大量产生的乳酸

生成葡萄糖是肿瘤患者糖异生作用增加的主要原因,浪费大量能量。因周围组织胰岛素敏感性和胰岛素释放量下降致肿瘤患者葡萄糖耐力差;蛋白质合成和分解均增加、分解速度超过合成速度呈负氮平衡,蛋白转化率升高、低蛋白血症、血浆氨基酸谱异常,骨骼肌萎缩、瘦组织群下降、内脏蛋白消耗。为适应肿瘤生长,肝蛋白质合成增高,对氨基酸需求增加,加速骨骼肌消耗,所需氨基酸与肌肉消耗氨基酸组成不匹配,致持续性氨基酸储备消耗,总蛋白质转化率和净蛋白分解率增加。肿瘤分解蛋白释放大 量氨基酸,患者血浆氨基酸谱异常,并以糖异生方式满足肿瘤组织对糖的需求;内源性脂肪水解和脂肪酸氧化增强,甘油三酯转化率增加,外源性甘油三酯水解减弱,致肿瘤患者血浆游离脂肪酸浓度升高,脂肪分解和脂肪酸氧化增加,体脂储量下降。脂肪分解而来的脂肪酸部分再酯化为甘油三酯,甘油三酯和脂肪酸循环增强、消耗能量。因而,肿瘤患者静息能量消耗明显升高,只是不同类型肿瘤间机体能量消耗变化不同。

1.2 发生分解代谢的细胞因子网络机制

肿瘤相关营养不良系脂肪和肌肉同等丢失,与摄食减少程度不符,额外补充热量不能逆转其进展及改善患者远期生存。肿瘤或机体产生多种细胞因子是重要机制,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、白介素 1 (IL-1) 均被认定为介导厌食、脂肪消耗、无脂体重降低的细胞因子;脂肪动员因子 (LMFs) 通过提高腺苷环化酶活性使脂肪释放游离脂肪酸和甘油,快速耗竭脂肪;蛋白质动员因子 (PMFs) 直接降解肌肉蛋白,选择性消耗无脂体重;白介素 6 (IL-6) 提高蛋白降解,水平升高与体重下降、脂肪消耗相关。不过,单一细胞因子均不能解释这种消耗的复杂机制。

1.3 逆转分解代谢的治疗思路

以减少肿瘤负荷为主,联合营养支持、代谢治疗、胃肠功能调理。有效减少/驱除肿瘤负荷是成功逆转治疗的保障:选择预测具一定化疗反应性者,脏器功能非失代偿状态下,用细胞周期特异性化疗药物,增加给药次数/延长给药时间和注药方式,逐步减缓肿瘤负荷,适时逐步调整化疗药物剂量、给药方式;糖皮质激素、醋酸甲地孕酮和增强胃肠道蠕动功能药物增加食欲的疗效确切,及以营养支持方式补

充能量及营养素;代谢调节剂是逆转异常代谢主要选择,可阻断细胞因子、促进合成代谢,包括多不饱和脂肪酸、甾体类抗炎药、沙利度胺。沙利度胺是 TNF- α 抑制剂,可改善肿瘤患者失眠,抑制恶心,增加食欲。

2 胰岛素在肿瘤内科的临床应用

肿瘤细胞不论在有氧或无氧条件下,惟一的能量代谢途径为糖酵解,这一特点是肿瘤所具有的普遍性现象和规律。肿瘤细胞为了满足不断增殖的能量和合成需求,并在外部营养素供给不足时保持快速增殖,其基础代谢发生显著的、适应性的一致性改变,牵涉到致癌突变发生、癌基因过表达、代谢调节基因表达失常和 DNA 修复缺陷环节。糖酵解能量代谢途径可有效促肿瘤细胞增殖、启动肿瘤血管新生、躲避细胞凋亡程序,提供肿瘤细胞抗氧化防御功能,抵抗有害微环境和化疗药物,致免疫逃避和耐药,并提供有助于侵袭和转移的酸性微环境。针对肿瘤细胞组织适应低氧环境特性,增加肿瘤组织有氧代谢,降低环境葡萄糖浓度对含氧量低的肿瘤细胞具有选择性毒性作用。研究发现,给予胰岛素短暂减少血流和间质中葡萄糖浓度,可抑制异体移植肿瘤。除了控制葡萄糖供给,其他基于肿瘤细胞糖酵解特点的靶向代谢治疗策略还包括:抑制糖酵解酶、抑制低氧诱导因子和抑制 mTOR 通路等,不过均尚在研究阶段。

胰岛素是机体内惟一降低血糖的激素,惟一时促糖原、脂肪、蛋白质合成的激素;促全身组织细胞摄取和利用葡萄糖,抑制糖原分解和糖原异生;促脂肪合成与贮存,使血游离脂肪酸减少,抑制脂肪分解氧化;促细胞对氨基酸摄取和蛋白合成,抑制蛋白质分解。因此,合理的观点应为胰岛素在肿瘤进展中可促合成作用,减低分解代谢。体内状况是多种正负因素的共同结果,虽然胰岛素与 GF-1 可刺激肿瘤生长,也可因胰岛素促代谢而被克服,目前对于恶性肿瘤患者长期使用胰岛素对代谢功能的影响仍不清楚,多项流行病学研究证据仍不足以得出胰岛素与恶性肿瘤发生风险增加相关的确定性结论。反而倾向认为胰岛素能提高患者存活率。每天使用胰岛素,可显著改善微量营养素的摄取和脂肪的代谢,维持

身体脂肪储备,并未显示胰岛素增加肿瘤病程进展。

约 17%恶性肿瘤患者伴有血糖异常升高。控制肿瘤病情后,高血糖可缓解甚至恢复正常。遗传和环境因素共同作用致糖尿病,恶性肿瘤荷瘤状态系长期持续的应激反应,伴胰岛素抵抗。糖尿病是一种细胞因子介导的炎症性疾病,IL-6、TNF- α 在调控细胞恶变或肿瘤进展中发挥作用。

糖尿病并发肿瘤时往往因为肿瘤而使血糖管理变得更加复杂,也强烈预示着肿瘤临床合理应用胰岛素深入研究的重要性和需求的迫切性。肿瘤患者饮食、药物治疗、手术时血糖管理有其自身的特点,血糖控制的目标应该根据患者的预期寿命等具体情况而设定,预期寿命长的患者血糖控制要求相对严格,而预期寿命短的患者一般不要求严格控制血糖。胰岛素的选择取决于糖尿病分型、年龄、病史、病情、并发症、合并症、生命预期以及胰岛素及其类似物的优点。

3 发掘营养素代谢调理的药理作用

发掘营养素代谢调理的药理作用干预、调控肿瘤患者机体营养代谢功能,有关研究较多的是 ω -3 脂肪酸、支链氨基酸、谷氨酰胺等。

ω -3 多不饱和脂肪酸(ω -3 PUFA)包括 α -亚麻酸(ALA)、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。 ω -3 PUFA 直接抑制 NF- κ B 通路,减少 IL-1、IL-6、TNF- α 、PMF、LMF 等多种炎症反应相关细胞因子产生,从而逆转能量—营养素异常代谢状态。研究提示 ω -3 PUFA 具有潜在肿瘤细胞毒作用,临床研究证实 ω -3 PUFA 预防结肠癌复发,主要机制与自由基和脂质过氧化物产生,抑制微小肿瘤病灶增殖、增加凋亡有关。实验室研究显示, ω -3 PUFA 具有良好逆转肿瘤化疗多药耐药的作用,机制与增加氧化损伤、阻断细胞周期、抑制 NF- κ B 途径、减少耐药基因活化及表达等有关。

谷氨酰胺(Gln)系半必需氨基酸,占游离氨基酸池的 60%,核酸及蛋白质合成的前体,各组织重要氮和能量来源,特别是肠黏膜上皮细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等增殖活跃细胞主要营养素和能量来源。是谷胱甘肽前体,与抗氧化剂有关。Gln 因具有保护肠黏膜屏障、防止肠源性感染、减少胰岛素抵抗、调

节酸碱平衡和机体抗氧化应激等功效,而显示出重要的肿瘤内科临床意义。外源性 Gln 降低肿瘤细胞 GSH 水平,促其凋亡。

支链氨基酸(BCAA)包括亮氨酸、缬氨酸、异亮氨酸,在机体蛋白质合成和分解中发挥重要调节作用,具能量底物、糖元异生底物和肌蛋白调节剂作用,在外周被氧化作为能源,不增加肝脏负担,增加能量摄入,作为糖元异生底物,体内氧化与丙氨酸合成间有一个循环代谢机制,为机体提供大量能量。补充 BCAA 可减少肌肉蛋白和肝脏等内脏蛋白分解,促蛋白合成,纠正负氮平衡。BCAA 不平衡状态对肿瘤细胞生长和形态有负性作用,增加亮氨酸,抑制肿瘤细胞增殖,提高化疗敏感性。缬氨酸高摄取是肿瘤氨基酸代谢特点,限制缬氨酸致肿瘤细胞结构蛋白和酶蛋白合成迟滞,能量代谢受阻,ATP 缺乏,细胞膜通透性增加,使抗癌药物易进入细胞。

4 重组人生长激素肿瘤相关安全性

生长激素(GH)由脑垂体前叶分泌,刺激代谢、促蛋白质合成和脂肪降解,促机体生长发育。重组人生长激素(rhGH)与 GH 分子结构及性质相同,rhGH 作用于肝细胞膜上生长激素受体(GHR)产生胰岛素样生长因子-1(IGF-1)或直接增加细胞生长速度,促蛋白质合成,增加脂肪氧化分解,增加糖异生,提高糖利用及营养物质转换率,增加肠道钙和磷吸收,增强机体免疫功能,维护肠屏障。因此,不应轻易放弃对 rhGH 的选择。尽管不少学者们担心 rhGH 提高血清 IGF-1 水平加剧肿瘤细胞恶性生物学行为,但相关实验室研究结论大相径庭,多数动物实验未发现 rhGH 体内刺激肿瘤生长证据。并且,越来越多的临床证据表明,非负载肿瘤病灶短时间应用 rhGH 相关安全性可能存在,长期 GH 替代治疗不促肿瘤发生。由于迄今尚无荷瘤患者临床应用 rhGH 研究报告,认真审视 rhGH 肿瘤相关安全性十分必要。

恶性肿瘤患者营养不良与 GH/IGF-1 轴受到干扰,GH、IGF-1 等多种合成代谢激素分泌减少和反应性降低密不可分,外源性 rhGH 通过刺激肝脏合成和分泌 IGF-1 提高循环中 IGF-1 水平,共同促机体合成代谢。IGFBP-3 是 IGF-1 转运蛋白,血清中约 90%的 IGF-1 与之紧密结合,其本身具促肿瘤细胞

凋亡作用, rhGH 造成 IGF-1、IGFBP-3 表达同时提升。作者课题组十多年来的研究发现, 不同人肿瘤细胞株表面 GHR 状态存在差异, rhGH 显著上调 GHR/JAK2/STAT 通路表达, 致过表达 GHR 人消化系统肿瘤细胞增殖加速, 却未对不表达/弱表达 GHR 人肿瘤细胞产生任何影响。这样的研究结果与同领域内其他学者接近。因此, GHR 是 rhGH 发挥促肿瘤细胞增殖效应重要环节, 基于肿瘤细胞 GHR 表达状态的 rhGH 个体化应用可能性或许存在。

5 正确认知与处置肿瘤患者的肠功能障碍

肿瘤临床常见肠功能障碍、消化吸收障碍、动力障碍和屏障障碍。黎介寿认为, 肠功能障碍定义应是“肠实质和(或)功能的损害, 导致消化、吸收营养和(或)屏障功能发生严重障碍”。

肿瘤临床常见原因: 腹盆转移性肿瘤浸润肠壁, 癌性、抗癌治疗相关性肠梗阻, 腹盆放射性肠炎, 化学性肠黏膜弥漫性损伤, 恶液质、长期 TPN 致肠黏膜萎缩等。严重感染、手术、休克等严重应激反应, 放化疗损伤、肿瘤浸润致缺血、梗阻等因素致肠绒毛顶部上皮细胞坏死、脱落, 形成肠道屏障缺损, 肠黏膜通透性增高, 肠道内毒素及细菌进入体内, 发生肠源性感染和多器官功能障碍。因此, 肠道是多脏器功能障碍的始动器官。

处置肠黏膜屏障功能障碍为肿瘤临床肠功能障碍治疗的重点。肠屏障由机械屏障、免疫屏障和生物屏障三部分组成。机械屏障包括肠黏膜细胞和细胞紧密连接部、黏膜细胞间的淋巴细胞; 免疫屏障包括肠腔内分泌型免疫球蛋白 A (SIgA), 肠黏膜层、黏膜下层淋巴细胞、肠壁集合淋巴滤泡和肠系膜淋巴结; 生物屏障包括胃液、胃酸、胆汁、胆酸、胃肠道黏液、胃肠道原籍菌以及胃肠道蠕动。改善肠循环和供氧是维护肠屏障功能的首要措施, 进食或管饲是另一个重要措施。其他措施有补充 Gln、不滥用抗生素、不抑制胃酸产生、添加益生菌等。

肠蠕动促使肠道内的废物包括细菌排出体外。小肠运动出现异常减弱, 肿瘤临床常见原因: 感染、肠道菌群失调、电解质紊乱、颅内压增高。临床表现

为腹泻、腹胀、积气、张力减弱、肠鸣音异常、肛门停止排便排气, 以肠鸣音减弱/消失较敏感、特异, 系危重患者重要表现。治疗主要包括积极治疗原发病, 恢复肠蠕动, 清除肠道废物, 鼻胃管胃肠减压, 促胃肠动力剂, 维护电解质水平平衡和恢复肠道正常菌群。

参考文献:

- [1] Li JS. Trend of clinical nutritional support therapy [J]. Parenteral & Enteral Nutrition, 2010, 17(1): 1-4. [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.]
- [2] Chinese Medical Association. Clinical Guidelines: enteral and parenteral nutrition [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006. 15. [中华医学会. 临床诊疗指南——肠内肠外营养学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006. 15.]
- [3] August DA, Huhmann MB. A. S. P. E. N Clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hemapoeitic cell transplantation [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009, 33(5): 472-500.
- [4] Huhmann MB, August DA. Review of American society for parenteral and enteral nutrition (A. S. P. E. N) clinical guidelines for nutrition support in cancer patients [J]. Nutr Clin Pract, 2008, 23(1): 182-186.
- [5] Giacosa A, Rondanelli M. Fish oil and treatment of cancer cachexia [J]. Genes Nutr, 2008, 3(1): 25-28.
- [6] Bozzetti F, Forbes A. The ESPEN clinical practice guidelines on parenteral nutrition: present status and perspectives for future research [J]. Clin Nutr, 2009, 28 (2): 359-364.
- [7] Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis [J]. Am J Clin Nutr, 2006, 83(6): 1345-1350.
- [8] Zeiss K, Parhofer KG, Heinemann V, et al. Glucose and lipid metabolism in patients with advanced pancreatic cancer receiving palliative chemotherapy [J]. Anticancer Res, 2013, 33(1): 287-292.
- [9] Lin Y, Li S, Cao P, et al. The effects of recombinant human GH on promoting tumor growth depend on the expression of GH receptor in vivo [J]. Endocrinol, 2011, 211(3): 249-256.
- [10] Li JS. Recognition of gut dysfunction [J]. Parenteral & Enteral Nutrition, 2008, 15(6): 321-322. [黎介寿. 对肠功能障碍的再认识[J]. 肠外与肠内营养, 2008, 15(6): 321-322.]