

肿瘤患者肠功能不全及其治疗

王南瑶¹, 李苏宜²

(1. 江阴市人民医院, 江苏 江阴 214400; 2. 安徽省肿瘤医院, 安徽 合肥 230031)

摘要:肠功能不全又称肠功能障碍, 不但包括肠道消化吸收障碍, 也包括肠道黏膜屏障功能障碍。它是晚期肿瘤患者常出现的一种病理过程。正确地认识肠功能不全、合理治疗, 在肿瘤患者的营养支持治疗中极其关键。本文就肠功能不全的概念、肿瘤患者肠功能不全的特点及治疗作一综述。

关键词:肠功能障碍; 肿瘤

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)08-0635-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.08.B005

The Concept and Treatment of Intestinal Dysfunction in Cancer Patients

WANG Nan-yao¹, LI Su-yi²

(1. Jiangyin People's Hospital, Jiangyin 214400, China; 2. Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230031, China)

Abstract: Intestinal dysfunction not only includes intestinal disorder of digestion and absorption, also includes the gut mucosal barrier dysfunction. It is a pathological process that advanced cancer patients often have. The correct understanding of intestinal function is very important in nutritional support therapy of cancer patients. The definition, pathogen and therapy of intestinal dysfunction are reviewed.

Subject words: intestinal dysfunction; neoplasms

肠功能不全是晚期肿瘤患者常出现的一种病理过程, 正确地认识肠功能不全、积极预防、及时诊断、合理治疗, 能够明显改善晚期肿瘤患者的预后。本文就肠功能不全的定义、分型等基本概念, 以及肿瘤与肠功能不全的关系及其治疗作一简要综述。

1 肠道功能

肠道包括总长约 8~10m 的小肠和大肠, 是人体最大的细菌库, 功能除了以往了解的消化吸收、分泌排泄以外, 肠道的免疫防御功能日益受到重视。现代研究表明胃肠道是机体最大的免疫器官, 其主要组成为胃肠道相关淋巴组织 (gut associated lymphatic tissue, GALT), 约占人体总体液免疫的 80%, 细胞免疫的 50%^[1]。

2 肠道屏障

肠道是一个巨大的细菌库, 如此庞大的细菌其产生的毒素也是巨大的^[2,3], 但肠道却有选择地只吸收机体所需要的养分和物质, 不发生疾病依靠的就是肠黏膜的屏障功能。肠道屏障^[4-7]包括 4 种: ①机械屏障: 肠黏膜上皮细胞的完整性与上皮细胞间的紧密连接; ②免疫屏障: 分泌型免疫球蛋白 A 和上皮内淋巴细胞; ③生物屏障: 胃肠道生理性分泌(胃肠液)、肠道内原籍菌, 对人体具生理功能, 制约致病菌; ④化学屏障: 胃酸及胃肠道所有消化液以及其他黏膜上皮分泌的生物活性物质。任何因素导致此屏障组成破坏, 均可发生细菌及内毒素易位, 导致疾病发生。如整体健康状况的损害(表现为免疫屏障的损害)、肠黏膜结构的破坏(表现为机械屏障的损害)和肠腔内细菌过度生长(表现为生物屏障的破坏)等。

收稿日期: 2014-04-28

现代研究表明,肠黏膜有特殊的营养吸收机制。机体所有的组织器官均接受动脉血液供应的营养,惟独肠黏膜从血供接受的养分只占其总需求的30%,余70%直接从肠腔内摄取。全肠外营养可以供给全身所有组织器官的需要,满足其组织代谢更新需求,但有可能导致肠黏膜萎缩,这也是长期静脉营养可引起肠屏障功能障碍、发生细菌易位的重要原因^[8]。

3 肠功能不全

3.1 定义

又称肠功能障碍。对肠功能的研究开始于肠衰竭概念的提出, Irving 在 1956 年就提出肠衰竭(intestinal failure, IF)的概念^[9],他将肠衰竭定义为“功能性肠道总体的减少以致不能满足对食物的消化和吸收”,主要是指短肠综合征之类疾病。后来全肠外营养的兴起解决了小肠长度减少所致的消化吸收功能障碍,但人们发现长期的肠外营养者出现反复感染,病原菌多为肠道来源的细菌。进一步研究表明肠黏膜长期缺乏肠道内营养可引起肠黏膜受损,导致肠道菌群易位。而这种肠源性感染是危重患者多脏器功能障碍的重要原因^[10]。由此,人们认识到胃肠道除了营养物质的消化吸收障碍外,还有肠道屏障功能障碍。因此,目前对于肠功能不全,黎介寿院士定义为:肠实质与(或)功能的损害,导致消化、吸收营养与(或)黏膜屏障功能产生障碍^[11]。

3.2 病因与表现形式

引起肠功能不全的原发病包括胃肠道及消化系统自身疾患如急性重症胰腺炎、急性坏死性肠炎、短肠综合症,肠道恶性肿瘤手术后或放疗、化疗等因素

出现肠道胀气、肠鸣音减弱、严重腹泻、恶性肿瘤腹腔转移等;重症感染、休克、黄疸、烧伤、脑血管意外、大手术后,以及有心、肺、脑、肾、肝等器官衰竭的患者,出现消化道大出血,疑及有应激性溃疡发生。临床表现包括腹部胀气、肠鸣音减弱或消失、麻痹性肠梗阻、应激性溃疡出血、合并其他脏器功能障碍等。

3.3 诊断评分标准

诊断要点:①进行性腹部胀气、肠鸣音减弱、不能耐受饮料食物超过5天;②胃肠蠕动消失;③肠鸣音消失;④应激性溃疡无结石性胆囊炎^[12]。存在引起肠功能不全的原发病,并有以上症状表现者即可考虑有肠功能不全。2002年南方医院但雷汉等^[13]首次建立的肠功能障碍与衰竭的诊断评分标准也可以作为临床参考(Table 1)。

3.4 分型与分期

肠功能不全的分型也在不断发展完善中,目前一般把肠功能不全分为三型:Ⅰ型即小肠长度绝对减少型,如短肠综合征(SBS)。Ⅱ型即小肠实质广泛损伤型,如放射性肠损伤、炎性肠病所致的肠功能障碍。如各种原因所致的肠外瘘、肠梗阻当属此型,但多数为急性,可逆转。Ⅲ型则是以肠黏膜屏障功能损害为主,可同时伴有肠消化吸收功能障碍,如严重创伤、出血、休克所致的肠功能障碍^[14,15]。另外,分型还要考虑急性与慢性肠功能障碍、原发性与继发性肠功能障碍、完全性与不完全性肠功能障碍。

肠功能不全的分期仍然没有统一的认识,有文献提出急性肠衰竭与慢性肠衰竭的分期方法^[16]:急性肠衰竭(<6个月)常见腹盆转移性肿瘤浸润肠壁、不全性癌性肠梗阻、化学性肠黏膜弥漫性损伤、恶液质等引起肠黏膜萎缩、化学性、生物源性肠分泌功能亢进。慢性肠衰竭(>6个月)常见腹盆放疗后的

Table 1 Diagnosis score scheme of gastrointestinal dysfunction and failure

Items	Score			
	1	2	3	4
Clinical presentations	Mild abdominal distention or diarrhea	Moderate-severe distention or diarrhea	GI bleeding, obstruction or body fluid disorder caused by GI lesions	Massive GI bleeding and blood transfusion above 400ml in 24h
Bowel sounds	Hyperactive or weakened	Significantly weakened	Nearly disappeared or decreased	All disappeared
Mucosa lesions	Hyperemia or edema	Erosion or ischemia	Stress ulcer or focal necrosis	Multiple or extensive necrosis, perforation
Effective absorption area	>70%	50%~70%	30%~50%	<30%
Bacteria translocation	Mucosa infection	Infection of lymph node or mesentery	Infection of organs close to GI	Systemic infection from GI

放射性肠炎;食管癌、贲门癌、胃癌根治术后;营养不良、长期 TPN 等引起肠黏膜萎缩。

4 肿瘤与肠功能不全

与肿瘤相关的肠功能不全有多种原因,既有肿瘤的直接影 响,也有肿瘤治疗相关因素导致。常见有腹盆转移性肿瘤浸润肠壁;不全性癌性、抗癌治疗相关性肠梗阻;腹盆放疗后的放射性肠炎;化学性肠黏膜弥漫性损伤;食管癌、贲门癌、胃癌根治术后;营养不良、恶液质、长期 TPN 引起肠黏膜萎缩;化学性、生物源性肠分泌功能亢进;消化道原发恶性肿瘤。

5 肿瘤患者肠功能不全治疗策略

5.1 积极治疗消除肿瘤相关因素

积极去除病因是任何治疗的首要。对于肿瘤浸润胃肠道、癌性肠梗阻等原因导致的肠功能不全,恰当的抗肿瘤治疗是需要的,根据具体情况采取手术、化疗、放疗等措施,随着肿瘤的消除,肠功能得以改善。如果是抗肿瘤治疗相关因素导致的肠功能不全,如放化疗导致的肠梗阻、肠黏膜损伤,则需要暂停放化疗,给予相应对症处理。

5.2 最佳的肠内营养支持

全胃肠外营养(TPN)可使肠道得到休息,减少胃肠道分泌,从而缓解临床症状。但单纯的 TPN 容易导致肠屏障功能受损。所以,目前治疗肠功能不全,更加重视肠内营养(EN)支持。EN 有助于维持肠黏膜细胞结构和功能的完整性,维护肠道黏膜屏障,能明显减少肠源性感染的发生。其作用机制包括:①维持肠黏膜细胞的正常结构、细胞间连接和绒毛高度,保持黏膜的机械屏障;②维持肠道固有菌群的正常生长,保持黏膜的生物屏障;③有助于肠道细胞正常分泌 IgA,保持黏膜的免疫屏障;④刺激胃酸和胃蛋白酶分泌,保持黏膜的化学屏障;⑤刺激消化液和胃肠道激素的分泌,促进胆囊收缩、胃肠蠕动,增加内脏血流,使代谢更符合生理过程,从而减少了肝、胆并发症的发生率。此时 EN 的目的却不是仅仅为了维持患者的营养状况,而是为了保护肠屏障功能,防止肠道细菌易位引发肠源性感染。维持和改善患者

的营养状况主要靠 PN,EN 的主要任务是保护肠屏障功能。由于肠黏膜细胞具有与食糜相接触才能增殖、修复和生长的特点,故及早恢复肠内营养是维护肠黏膜功能的另一个重要措施。

经口进食是最简便也是最符合人体正常生理过程的肠内营养途径,但在临床中往往由于患者自身疾病的限制而无法进行。因此,常常需要根据不同的情况建立不同的肠内营养途径。常用的有鼻胃管和鼻肠管,经皮内镜下胃造口术(PEG)和经皮内镜下空肠造口(PEJ)^[17-19]。

5.3 改善和维护黏膜屏障功能

一些肠道特殊营养物质可以促进肠黏膜增生修复^[20],促进肠功能恢复:①谷氨酰胺(Gln):是体内含量最丰富的非必需氨基酸,是体内生长迅速的细胞(如肠上皮细胞和淋巴细胞)的主要能源,也是合成氨基酸、蛋白质、核酸和许多其他生物分子的前体物质,是机体内各器官之间转运氨基酸和氮的主要载体。谷氨酰胺对于维持肠道黏膜上皮结构的完整性起着十分重要的作用^[21]。人体在感染等严重应激状态下,肠黏膜上皮细胞内谷氨酰胺很快耗竭,及时补充谷氨酰胺可有效地防止肠黏膜萎缩,保持正常肠黏膜重量、结构及蛋白质含量,阻止肠黏膜 IgA 浆细胞和淋巴细胞的减少,改善肠道免疫功能,减少肠道细菌及内毒素的移位,降低危重患者肠源性感染的发生率。对于补充途径,首选肠内途径,如果无法肠内给予则肠外营养补充。②生长激素(rhGH):促蛋白合成,纠正氮平衡,刺激免疫球蛋白和淋巴细胞的增殖,改善晚期肿瘤患者的营养利用;能够促进肠黏膜上皮细胞的增生,加强黏膜上皮的机械屏障,从而降低肠道的通透性,改善肠屏障功能^[22,23]。③胰高血糖素样肽-2(GLP-2):小肠远端和结肠分泌的内分泌多肽,肠营养吸收中是重要调节激素。具有促进肠黏膜增生和生长的作用,而且这种作用还具有器官特异性,仅限于肠道;而且还能促进肠黏膜上皮细胞分化和小肠对营养物质的吸收,减少肠黏膜上皮细胞凋亡;动物实验中能明显降低大鼠肠道细菌移位及菌血症的发生,减少炎症细胞因子的产生,促进损伤肠黏膜上皮细胞的增生,抑制肠黏膜上皮细胞凋亡,保持肠黏膜屏障功能的完整性^[24-26]。此外,GLP-2 对放化疗所引起的肠黏膜损伤的修复,同样具有明显的治疗作用。④除以上外,在 EN 配方中添加精氨

酸、 ω -3 脂肪酸、核苷和核苷酸、膳食纤维等进行免疫调理,以增强机体免疫功能,减少炎性因子的产生和释放,维护肠屏障功能,或添加乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌进行生物调理,以保护肠道菌群,防止细菌易位。

另外,我们在治疗肠梗阻、腹泻中经常使用到 H2 受体拮抗剂、质子泵抑制剂、生长抑素等药物。必须注意到长期使用此类药物易导致胃肠液过度抑制,肠道生物屏障功能下降,细菌过度繁殖。此外,防止滥用抗生素,警惕肠道真菌感染。

5.4 恢复肠蠕动、清除肠道毒素

包括鼻胃管胃肠减压;促胃肠动力剂;纠正低血钾、低血镁;液体平衡;恢复肠道正常菌群。

5.5 预防措施

恶性肿瘤导致的肠功能不全往往是肿瘤的晚期表现,治疗难度大,及早预防才是关键。及时发现、治疗肿瘤原发病才能防患于未然;注意早期加强肠内营养;及早应用微生物(双歧杆菌、乳酸杆菌等);选择针对需氧菌的窄谱抗生素,防止细菌移位。通过以上预防措施,早期干预,尽量防止出现肠功能衰竭。

参考文献:

- [1] Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes[J]. *Gastroenterology*, 1989, 97(6): 1562-1584.
- [2] Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease[J]. *Gastroenterology*, 1984, 86(1): 174-193.
- [3] Klein S, Alpers DH, Grand RJ, et al. Advances in nutrition and gastroenterology: summary of the 1997 A. S. P. E. N. research workshop[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1998, 22(1): 3-13.
- [4] MacFie J. Enteral versus parenteral nutrition: the significance of bacterial translocation and gut-barrier function[J]. *Nutrition*, 2000, 16(7-8): 606-611.
- [5] Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes[J]. *World J Surg*, 1996, 20(4): 411-417.
- [6] Li JS. To strengthen the study on the intestinal barrier dysfunction[J]. *Chinese Medical Journal*, 1999, 79(8): 581-583. [黎介寿. 加强对肠屏障功能障碍的研究[J]. *中华医学杂志*, 1999, 79(8): 581-583.]
- [7] MacFie J, OBoyle C, Mitchell CJ, et al. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity[J]. *Gut*, 1999, 45(2): 223-228.
- [8] van der Hulst RR, von Meyenfeldt MF, van Kreel BK, et al. Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion[J]. *Nutrition*, 1998, 14(1): 1-6.
- [9] Irving M. Ethical problems associated with the treatment of intestinal failure[J]. *Aust N Z J Surg*, 1986, 56(5): 425-427.
- [10] Raman M, Allard JP. Parenteral nutrition related hepatobiliary disease in adults[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2007, 32(4): 646-654.
- [11] Li JS. Intestinal failure—concept, nutrition support and the maintenance of gut barrier [J]. *Parenteral & Enteral Nutrition*, 2004, 11(2): 65-67. [黎介寿. 肠衰竭—概念、营养支持与肠黏膜屏障维护[J]. *肠外与肠内营养*, 2004, 11(2): 65-67.]
- [12] Yue MX. Diagnosis and treatment of gastrointestinal dysfunction and failure[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2002, 10(1): 3-6. [岳茂兴. 胃肠道功能障碍及衰竭的诊断和治疗[J]. *世界华人消化杂志*, 2002, 10(1): 3-6.]
- [13] Dan LH, Bai Y, Wang JD, et al. Scoring protocol for quantitative diagnosis of gastrointestinal dysfunction and failure in severe cases [J]. *Journal of First Military Medical University*, 2002, 22(9): 859-860. [但雷汉, 白杨, 王继德, 等. 危重病人胃肠功能障碍与衰竭定量诊断评分方案[J]. *第一军医大学学报*, 2002, 22(9): 859-860.]
- [14] Ren JA, Li JS. Knowledge and progress of intestinal failure [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2003, 23(1): 37-38. [任建安, 黎介寿. 肠衰竭的认识与进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2003, 23(1): 37-38.]
- [15] Li JS. Further understanding of intestinal 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.]
- [16] Li JC, Ke N. Intestinal dysfunction and intestinal failure [J]. *Henan Medical Research*, 2005, 14(4): 372-375. [李继昌, 柯楠. 肠功能障碍与肠衰竭[J]. *河南医学研究*, 2005, 14(4): 372-375.]
- [17] Jiang ZW, Li JS, Li N. Percutaneous endoscopic gastrostomy [J]. *Journal of Abdominal Surgery*, 2005, 18(1): 12-14. [江志伟, 黎介寿, 李宁. 经皮内镜下胃造口术[J]. *腹部外科*, 2005, 18(1): 12-14.]
- [18] Jiang ZW, Wang ZM, Li JS, et al. Clinical experience of percutaneous endoscopic gastrostomy, jejunostomy, duodenostomy in 120 patients [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2005, 43(1): 18-20. [江志伟, 汪志明, 黎介寿, 等. 经皮内镜下胃造口、空肠造口及十二指肠造口 120 例临床分析[J]. *中华外科杂志*, 2005, 43(1): 18-20.]
- [19] Jiang ZW, Wang ZM, Li GL, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy and jejunostomy: methods for prevention and management of complications [J]. *Parenteral & Enteral Nutrition*, 2004, 11(2): 77-79. [江志伟, 汪志明, 李国立, 等. 经皮内镜下胃/空肠造口术并发症的预防与治疗[J]. *肠外与肠内营养*, 2004, 11(2): 77-79.]
- [20] Ziegler TR, Leader LM, Jonas CR, et al. Adjunctive therapies in nutritional support [J]. *Nutrition*, 1997, 13(suppl): 64-72.
- [21] Foitzik T, Kruschewski M, Kroesen AJ, et al. Does glutamine reduce bacterial translocation? A study in two animal models with impaired gut barrier [J]. *Int J Colorectal Dis*, 1999, 14(3): 143-149.
- [22] Tritos NA, Mantzoros CS. Recombinant human growth hormone: old and novel uses [J]. *Am J Med*, 1998, 105(1): 44-57.
- [23] Chen K, Nezu R, Inoue M, et al. Beneficial effects of growth hormone combined with parenteral nutrition in the management of inflammatory bowel disease: an experimental study [J]. *Surgery*, 1997, 121(2): 212-218.
- [24] Kato Y, Yu D, Schwartz MZ. Glucagon-like peptide 2 enhances small intestinal absorptive function and mucosal mass in vivo [J]. *J Pediatr Surg*, 1999, 34 (1): 18-21.
- [25] Bernard NK, Macnanghtong WK, Scott RB, et al. Glucagon-like peptide 2 accelerated healing of indomethacin-induced enteritis [J]. *Gastroenterology*, 1999, 116 (2): A122.
- [26] Prasad R, Alavi K, Schwartz MZ, et al. Glucagon-like peptide 2 analogue enhances intestinal mucosal mass after ischemia and reperfusion [J]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35(4): 357-359.