

# 肿瘤营养不良的内科治疗原理和原则

马怀幸 综述, 李苏宜 审校

(中国科学技术大学附属第一医院(西区), 安徽省肿瘤医院, 安徽 合肥 230031)

**摘要:** 肿瘤患者营养不良的发生率极高, 降低患者治疗耐受性, 影响患者生活质量; 其内科治疗思路与非营养不良患者有很大区别。准确理解肿瘤患者能量营养素代谢紊乱机制, 做出正确的营养诊断至关重要。营养不良肿瘤患者的内科治疗要兼顾抗肿瘤治疗、营养支持、代谢调节、修复维持胃肠功能、减少消耗及对症治疗等。

**关键词:** 营养不良; 肿瘤; 内科治疗; 原则

**中图分类号:** R730.58 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)09-0849-07

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.09.B001

## Rationale and Principle of Medical Treatment of Cancer Malnutrition

MA Huai-xing, LI Su-yi

(The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Western Area), Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230031, China)

**Abstract:** Patients with malignant tumors usually suffer from malnutrition, which reduces the tolerance of anti-tumor treatment and affects the quality of life of the patients. The treatments are highly different between the patients with malnutrition and non-malnutrition. Accurately understanding the mechanisms of energy metabolic disorders and making the right nutrition diagnosis are very important. During medical treatment for the patients with malnutrition, the clinicians should take comprehensive account of anti-tumor therapy, nutritional support, metabolic regulation, repairing and maintenance of gastrointestinal function, and reducing energy consumption.

**Subject words:** malnutrition; cancer; medical therapy; principle

肿瘤患者营养不良发生率极高, 不仅降低抗肿瘤治疗耐受性, 更严重影响患者生活质量, 增加死亡风险。肿瘤营养治疗已成为恶性肿瘤多学科综合治疗的重要组成部分。恶性肿瘤营养不良与三大营养素及能量代谢异常状态密切相关。肿瘤患者由于其荷瘤机体的应激状态和肿瘤组织的不断增殖, 机体发生能量营养素明显代谢异常, 表现为脂肪、蛋白质储存明显下降, 厌食、进行性体重下降、贫血、低蛋白血症等, 晚期甚至出现呼吸困难、器官衰竭。因此, 肿瘤营养不良患者的内科治疗思路不同于非营养不良患者, 本文将从以下几方面进行探讨。

## 1 营养评估和诊断

完整的营养评估和诊断包括营养风险筛查、营养状态评估和综合测定。非特异性营养风险筛查工具—营养风险筛查 2002 (nutritional risk screening 2002, NRS 2002) 的目的是发现患者营养风险, 而不是营养不良。营养状态评估多推荐使用患者主观整体评估 (patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)<sup>[1]</sup>, 发现营养不良及其严重程度; 进而进行综合测定和系统评估, 了解营养不良的类型及原因, 确定营养不良的综合治疗方案。综合测定包括能耗水平、应激程度、炎症指标、代谢状况、人体成分分析等; 系统评估包括肿瘤因素及脏器功能评估, 影像学检查明确体内占位性病灶位置、数量和大小, 利用病理学和分子生物学手段获得肿瘤的组织

**通讯作者:** 李苏宜, 主任医师, 博士研究生导师, 博士; 中国科学技术大学附属第一医院西区, 安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科, 安徽省合肥市蜀山区环湖东路 107 号 (230031); E-mail: njlisuyi@sina.com

**收稿日期:** 2018-01-01; **修回日期:** 2018-05-12

细胞学、蛋白或/和核酸水平生物特性,检测肿瘤标志物数据;评判肿瘤患者重要脏器组织功能:进食能力(咀嚼、胃排空、肠功能等)、心肺功能、肝肾功能、骨髓造血功能、皮下组织积液/浆膜腔积液等。同时进行心理状态及体力活动评估,心理评估通过观察、访谈、心理测验三环节实施,联合抑郁、焦虑自评量表进行评估。

## 2 抗肿瘤治疗

肿瘤患者的营养摄入不足及能量—营养素异常代谢状态、梗阻等皆由肿瘤本身所致,有效抗肿瘤治疗减除肿瘤负荷是营养治疗取得成功的有效保障。对于营养状况差、体质弱的患者耐受性差,抗肿瘤风险通常较大,需从疾病评估、抗肿瘤方案选择、营养治疗三大方面着手。对于不能耐受常规治疗的非终末期的营养不良肿瘤患者,在脏器功能允许情况下,在耐受性和高效性之间平衡,尽量选择低毒高效的抗肿瘤治疗,包括小剂量化疗、靶向治疗、免疫治疗、内分泌治疗和局部治疗等。

### 2.1 化疗

临床常用的细胞周期特异性的紫杉醇和氟尿嘧啶,通常为单药或小剂量联合治疗,通过增加给药次数或延长给药时间、减少单次给药剂量的方式来增加抗肿瘤治疗疗效、减少化疗反应。紫杉醇分次给药机理是建立在肿瘤生长动力学的概念之上,多次给药可以减少肿瘤耐药细胞的出现和生长,延长紫杉醇在体内的最低有效血药浓度,导致肿瘤细胞最大程度的杀伤,减少单次大量给药的不良反应。紫杉醇周疗法或持续小剂量给药方案在胃癌、食管癌、卵巢癌、乳腺癌等肿瘤中的疗效已得到证实<sup>[2-5]</sup>。氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)是一种广谱抗肿瘤药物,抗肿瘤作用有明显的时间依赖性,长期持续滴注 5-Fu,维持恒定的血药浓度,使肿瘤细胞暴露于药物的时间延长,提高抗肿瘤作用;同时持续小剂量的给药较单次给药明显减少恶心、呕吐、骨髓抑制等不良反应,考虑可能与化疗药物血药浓度的峰值相关。5-Fu 联合小剂量的顺铂及醛氢叶酸可提高其疗效,在晚期胃癌、食管癌及合并消化道梗阻的患者中,近期疗效较好,毒副反应小。

### 2.2 靶向治疗

靶向治疗是利用肿瘤组织或细胞所具有的特异性结构分子为靶点,使用能与这些靶分子特异性结合的药物,特异性地杀伤肿瘤细胞的治疗。针对有驱动基因的患者,疗效好,不良反应小,对营养不良的肿瘤患者,尤其是营养不良发生率最高的消化道肿瘤是可选方案之一。

雷莫芦单抗为血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)拮抗剂,阿帕替尼是小分子口服 VEGFR 抑制剂,曲妥珠单抗是人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, Her-2)单抗,在晚期胃癌的疗效均已明确<sup>[6-8]</sup>。酪氨酸激酶受体抑制剂在食管鳞癌中单药或联合放化疗有一定作用<sup>[9]</sup>。厄洛替尼在晚期胰腺癌中延长了患者的生存期,尤其在 KRAS 野生型的患者<sup>[10]</sup>。白蛋白紫杉醇是紫杉醇与白蛋白的结合形式,针对胰腺癌间质成分的治疗,通过白蛋白与胰腺癌间质中富含半胱氨酸的分泌型酸蛋白结合,打开进入间质的途径,增加肿瘤内紫杉醇的浓度,联合化疗能明显延长患者的总生存期<sup>[11,12]</sup>。转移性结直肠癌 (metastasis colorectal cancer, mCRC) 抗肿瘤治疗以靶向联合化疗为主。贝伐珠单抗及西妥昔单抗在 mCRC 中的应用已非常明确,联合化疗或维持治疗均可获益。瑞戈非尼是一种新的口服多激酶抑制剂,对于既往治疗后进展的 mCRC 患者可延长生存期<sup>[13]</sup>。呋喹替尼是一种高选择性的 VEGFR 长效抑制剂,能延长二线以上治疗失败的 mCRC 患者的总生存期<sup>[14]</sup>。维罗非尼是一种口服的 BRAF V600 抑制剂,联合西妥昔单抗和伊立替康在 BRAF V600 突变型 mCRC 中可有临床获益<sup>[15]</sup>。NSCLC、胃肠间质瘤、肝癌、肾癌等的靶向治疗在临床中应用已非常广泛。

### 2.3 免疫治疗

肿瘤的免疫治疗按治疗原理可分为非特异性免疫调节剂治疗、肿瘤疫苗治疗、免疫检查点阻断治疗和免疫细胞治疗。近年来比较热门的是免疫检查点阻断治疗:即利用免疫检查点抑制剂恢复 T 细胞的激活状态,借助人体免疫系统释放毒性因子等达到杀灭肿瘤目的的治疗,临床疗效与化疗和靶向治疗相比,具有更加持久的反应,使患者具有更好的生存期和生活质量。在营养不良肿瘤患者中可作为抗肿瘤方案之一,但对一般情况太差的患者不宜使用,因

为免疫治疗需在一定的免疫基础上激活人体的免疫功能,会有一些自身免疫相关的不良反应,甚至有些导致生命危险<sup>[16]</sup>。目前研究比较深入的是细胞程序性死亡受体 1 (programmed death 1,PD-1)/程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1,PD-L1),以及细胞毒性淋巴 T 细胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4,CTLA-4)。Pembrolizumab 是人源化、选择性 IgG4-κ 单克隆抗体,可以结合 PD-1 从而阻断其与配体的结合。Pembrolizumab 单药或联合化疗在胃癌中的一线、二线、三线及以上治疗中均显示出一定疗效,且不良反应可以耐受<sup>[17,18]</sup>,已被 FDA 批准用于 PD-L1 阳性晚期胃癌/GEA 的三线治疗和微卫星不稳定性高/错配修复基因缺陷 (microsatellite instability-high/deficient mismatch repair,MSI-H/dMMR) 的晚期胃癌/GEA 的二线治疗。Nivolumab 是抗 PD-1 的 IgG4 抗体,多中心的 III 期 RCT 研究显示 Nivolumab 单药在胃癌或 GEA 的多线治疗中作用<sup>[19]</sup>。Avelumab 是人源化 PD-L1 单克隆抗体,在晚期胃癌患者中有一定疗效<sup>[20]</sup>。Pembrolizumab 对于既往治疗失败的 PD-L1 高表达的晚期食管癌患者有一定疗效<sup>[21]</sup>。胰腺癌的免疫治疗显示了一定的临床疗效,免疫检查点抑制剂联合肿瘤疫苗、靶向治疗及传统化疗是未来治疗方向之一<sup>[22]</sup>。恶性黑色素瘤、NSCLC、肾癌、尿路上皮癌等实体瘤中 PD-1/PD-L1、CTLA-4 抗体的应用已非常广泛,疗效确切。

#### 2.4 内分泌治疗

肿瘤细胞的生长繁殖受激素影响的瘤种,治疗中可应用一些激素或抗激素类物质以使肿瘤生长所依赖的条件发生变化,从而抑制肿瘤的生长即内分泌治疗。内分泌治疗是很多肿瘤;如乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌等激素相关肿瘤的主要治疗手段之一,疗效明显,治疗方便,耐受性更好,尤其对肿瘤营养不良的患者是优选方案之一。中国乳腺癌内分泌治疗专家组认为对于激素受体阳性的转移性乳腺癌,内分泌治疗是一线治疗。证据表明,一线化疗和内分泌治疗的疗效相似,但内分泌治疗的不良反应较轻,费用也相对较低<sup>[23]</sup>。前列腺癌是雄激素依赖性肿瘤,内分泌治疗用于晚期前列腺癌一线治疗,能改善患者症状、明显延长生存。对雌、孕激素受体阳性的晚期子宫内膜癌、卵巢癌患者可使用抗雌激素类、孕激素类,均显示有一定疗效。使用孕激素

期间需注意可能对引起血糖、血脂代谢异常、水钠潴留及血栓风险等。

总之,对营养不良的肿瘤患者选择适合的、毒副作用小的抗肿瘤治疗非常重要,同时需联合营养支持、代谢调节及其他减症治疗。治疗期间密切随访、评估患者的病情,治疗有效后肿瘤负荷减少、梗阻及其他症状缓解、营养状况改善,根据情况及时调整化疗方案、剂量及给药途径等,针对不同瘤种更换目前循证医学公认的抗肿瘤治疗方案。

### 3 营养支持治疗

营养支持治疗是肿瘤营养不良患者治疗基础,贯穿整个治疗过程,准确评估、诊断及正确应用营养支持是临床医师必备技能之一。营养不良治疗的基本要求是满足能量、蛋白质、液体及微量营养素的目标需要量;最高目标是调节异常代谢、改善免疫功能、控制疾病、提高生活质量和延长生存时间<sup>[24]</sup>。

2017 ESPEN 肿瘤患者营养指南认为尽管肿瘤相关营养不良概念有许多,但均存在食物摄入减少和代谢紊乱<sup>[25]</sup>。肿瘤患者常存在营养摄入不足,并与体重降低相关。一项纳入 110 000 例大样本的研究发现,低体质指数和体重丢失量均可预测患者总生存期<sup>[26]</sup>。恶性肿瘤患者系统炎症反应综合征常见,大量炎症因子影响代谢途径:①蛋白质代谢异常:骨骼肌及内脏蛋白大量分解消耗,急性期蛋白质合成增加相关,机体出现负氮平衡、低蛋白血症、血浆氨基酸谱异常及骨骼肌萎缩等;②碳水化合物代谢异常:与胰岛素抵抗及糖耐量降低相关,血糖升高,糖酵解增加,体内产生大量乳酸;③脂代谢异常:脂肪组织分解增加,体脂储存下降,血浆游离脂肪酸浓度升高等。患者的体重降低、体能活动下降以及系统性炎症反应均与不良预后、抗肿瘤治疗不良反应增加导致治疗计划减少或中断,以及生活质量降低独立相关。同时,三者之间互相影响,导致患者总体状况和健康的持续恶化。

经过营养风险筛查与评估,对于已存在营养不良或营养风险的患者推荐给予营养治疗。PG-SGA $\geq$ 9 分,定性评估为重度营养不良的非终末期患者是营养治疗的绝对指征;PG-SGA 评分 4~8 分,定性评估为中度营养不良是营养治疗的相对指征;无营养

不良的患者不推荐常规营养支持治疗。肿瘤营养支持治疗应遵循五阶梯原则<sup>[24]</sup>: 首选是营养咨询, 营养咨询+饮食仍不能满足需要时, 推荐口服营养补充(oral nutrition supplement, ONS); 如果营养干预(咨询+ONS)后经口进食仍不充分, 则推荐肠内营养; 如肠内营养仍不充分或不可实施, 则推荐肠外营养。全肠内营养支持多用于上消化道完全梗阻、吞咽困难、重症黏膜炎、食管气管/纵膈瘘、严重胃瘫等的患者, 常用的途径有鼻胃管、鼻肠管、胃造瘘、空肠造瘘。肠内相比肠外途径的优势是维持肠道屏障, 较少的感染并发症和较低的费用。临床工作中, 大多数是部分肠内联合肠外营养支持治疗。如经口摄食长时间严重减少, 推荐在数天内只能缓慢增加(口服、肠内或肠外)营养, 防止再喂养综合征的发生。对预计生存不足 2 个月的患者, 不推荐肠外营养支持, 因其风险比益处更大, 以维持水电解平衡及减症对症处理为主。

不同肿瘤患者的静息能量消耗(resting energy expenditure, REE)不同, 准确的能量需求依赖于 REE 计算, 临床可使用人体成份分析及代谢车进行测量。中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会推荐, 建议采用 20~25kcal/kg·d 计算非蛋白质热卡(肠外营养), 25~30kcal/kg·d 计算总热卡(肠内营养)。同时兼顾患者的应激系数、年龄系数及活动系数。肿瘤状态下碳水化合物和脂肪各占非蛋白能量来源 50%; 非肿瘤状态下三大营养素的供能比为碳水化合物 50%~55%、脂肪 25%~30%和蛋白质 15%。

2017 ESPEN 指南推荐蛋白质摄入量应高于 1g/kg·d, 如果可能, 应增加到 1.5~2.0g/kg·d。REE/氮的比值接近 100kcal/g 氮。推荐选择富含支链氨基酸制剂。对于存在胰岛素抵抗伴体重丢失的患者, 推荐高脂肪/碳水化合物的供能比, 以增加饮食的能量密度, 减少血糖负荷。胰岛素抵抗患者的肌细胞对葡萄糖摄取和氧化的功能受损, 但是利用脂肪的能力是正常或增加的, 因此提高脂肪/碳水化合物的供能比可能有益, 可选择甘油、果糖替代葡萄糖, 应用葡萄糖时联合应用适量胰岛素和补钾。中长链脂肪乳是指中链和长链甘油三酯各占 50%的一类脂肪乳剂, 较长链脂肪乳更易为人体摄取, 安全性也较好, 推荐使用。对于维生素与微量元素推荐约等于生理剂量, 如不存在明确的微量元素缺乏, 不推荐大剂量使用微量营养素。营养支持治疗易引起矿物质血清水平

出现波动且幅度较大, 应加强监测, 及时处理。

## 4 代谢调节治疗

代谢调节剂是指一大类减少机体分解代谢、促能量—营养素吸收合成代谢、为生长迅速细胞提供必需营养底物的化学药物、生物类激素和具有药理作用的营养素等。代谢调节治疗在营养不良肿瘤患者的治疗中必不可少, 临床常用的有  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸、谷氨酰胺、支链氨基酸、沙利度胺、烟酰胺、胰岛素、糖皮质激素、孕激素、COX-2 抑制剂和左卡尼汀等。

$\omega$ -3 多不饱和脂肪酸 ( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid,  $\omega$ -3 PUFA) 能降低 IL-1、IL-6、CRP、TNF- $\alpha$ 、PMF、LMF 等多种炎症的表达及静息能量消耗, 抑制蛋白酶体途径介导的肌肉蛋白分解, 维持氮平衡, 增加能量摄入、减轻胰岛素抵抗、高脂血症。研究显示  $\omega$ -3 PUFA 能改善患者的食欲、体重、瘦体组织及体力活动等<sup>[27]</sup>。谷氨酰胺是体内的半必需氨基酸, 是核酸及蛋白质合成的前体物质, 体内快速增殖的细胞对其有高摄取, 是肠黏膜及淋巴细胞等的主要能量来源, 在促进肠黏膜细胞增殖, 维持肠屏障功能有重要作用; 是谷胱甘肽的前体, 通过维持抗氧化系统而参与机体的免疫保护。放疗导致的口腔黏膜炎及腹泻在临床中很常见, 补充谷氨酰胺能减轻放疗所致的口腔黏膜炎、放射性肠炎、呕吐、腹泻、神经毒性等不良反应; 对于肠功能不全的患者恢复和维持肠屏障功能、防止肠源性感染等方面有重要作用。支链氨基酸, 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, 对改善肿瘤患者的肌肉减少, 增加去脂体重、维护肝脏功能, 改善厌食与早饱。精氨酸及核苷酸在维持体内氮平衡、机体免疫力、逆转肿瘤恶液质等方面有一定作用, 是肿瘤免疫营养治疗的重要组成部分, 大多推荐与其他免疫营养联合使用。沙利度胺主要是通过特异性地调节肿瘤坏死因子- $\alpha$  的水平, 同时调节其他细胞因子的水平和机体的免疫状态, 能够减轻机体对炎症的反应; 具有中枢抑制作用, 可改善患者恶心、呕吐、失眠; 同时有抑制血管生成、减少整合素亚基形成及通过环氧化合物酶-2 降低瘤内微血管密度的抗肿瘤作用。在肿瘤厌食与恶液质的治疗中可增加患者的体重及

改善患者的营养状况<sup>[28]</sup>。烟酰胺参与细胞能量代谢,通过调控多种信号通路在抗氧化、抗炎、代谢调节等方面发挥细胞保护作用。胰岛素可促合成作用,减低分解代谢。多数肿瘤患者伴有糖代谢紊乱,糖耐量降低、胰岛素抵抗,适量使用胰岛素,使血糖维持在正常水平,可改善微量营养素的摄取和脂肪代谢。同时有研究显示胰岛素可增加肿瘤细胞对化疗药物敏感性<sup>[29]</sup>。而肿瘤控制后,血糖水平可改善甚至恢复正常。但由于肿瘤患者自身代谢、摄食、抗肿瘤治疗等特点,血糖波动大,需密切监测调整胰岛素用量,避免低血糖的发生。糖皮质激素具有强大的抗炎作用,同时有抗厌食作用。在纳差或厌食的肿瘤患者短期内(1~3周)使用皮质类固醇以提高食欲,改善患者生活质量,但是需注意可能带来的不良反应,如肌肉萎缩、胰岛素抵抗、感染等。目前没有足够证据推荐某特定的皮质类固醇药物优于其他皮质类固醇,但临床中建议使用中短效皮质激素以减少长效激素的不良反应。孕激素(甲地孕酮、甲羟孕酮)可诱导下丘脑产生神经肽而刺激食欲,同时抑制 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎性细胞因子活性,减缓肿瘤患者炎性状态,促进蛋白质合成,增加脂肪组织。系统评价显示肿瘤患者使用甲地孕酮能够有效提高患者的食欲和体重,但也导致患者水肿、血栓的发生率<sup>[30]</sup>。因此,使用过程中需严防血栓栓塞的发生。对于水肿、撤退性阴道出血等不良反应予以积极对症处理可改善。非甾体类抗炎药物可能减轻肿瘤和宿主组织的急性期蛋白和细胞因子的释放。COX-2 抑制剂塞来昔布联合其他代谢调节剂可增加瘦体组织,改善总的日常活动能力、功能状态以及肿瘤恶液质综合征<sup>[31]</sup>。左卡尼汀参与胞内长链脂肪酰辅酶 A 进入线粒体基质内行  $\beta$  氧化产生能量,与组织能量代谢关系密切,可改善肿瘤患者宏量营养素及能量代谢紊乱、缓和肿瘤机体炎症,在纠正肿瘤患者能量代谢异常的治疗中可能发挥重要作用<sup>[32]</sup>。

## 5 胃肠道功能维持治疗

肿瘤营养不良常伴有肠功能障碍。胃肠道功能障碍不仅影响营养物质摄入、吸收,且肠道菌群异位易致肠源性感染、败血症等,因此,维持胃肠道功能治疗是肿瘤营养不良综合治疗的重要组成部分。处

理上包括促进食欲,促进胃肠动力恢复,肠道屏障修复与维护,积极治疗恶性肠梗阻、放射性肠炎、恶液质等,尽量经口进食或肠内营养(鼻胃管、鼻肠管、胃造瘘、空肠造瘘等)支持,适量补充谷氨酰胺、益生菌、膳食纤维,审慎、合理使用抗生素,积极治疗原发病,胃肠功能障碍由肿瘤本身所引起的,最终需要通过化疗等抗肿瘤治疗来减少或清除病灶,对症处理包括抗呕、止吐、解痉、止痛、抗焦虑、抑郁等。

## 6 心理障碍治疗

肿瘤患者面临家庭关系、社会地位的改变,加之身体不适,如肿瘤、手术、化放疗不良反应、癌痛等,多数存在失眠、焦虑、抑郁等心理障碍<sup>[33]</sup>。常见症状有情绪低落、思维迟缓、悲观厌世、乏力、食欲下降、失眠、胸闷、心悸等。心理障碍不仅会严重影响到患者的情绪,还会影响疾病的症状控制。心理障碍的处理包括心理治疗(心理支持、认知行为疗法)、药物治疗、物理疗法、运动治疗。目前,心理治疗是恶性肿瘤患者情绪障碍主要的有效的治疗方式。

## 7 运动疗法

多数肿瘤患者的体力活动和体能状态受限,常伴随骨骼肌的丢失、肌肉萎缩、分解代谢增强及胃肠功能下降,体力活动可降低肌肉分解代谢,增加蛋白质合成和体质指数,减少炎症及调节免疫功能水平,能有效改善肿瘤患者的有氧代谢能力、胃肠功能、免疫力;改善血液循环,预防血栓形成;改善患者的失眠、焦虑等不良心理状态。多个研究显示运动可降低肿瘤患者的复发及死亡风险<sup>[34]</sup>。指导肿瘤患者适度的运动成为肿瘤康复的重要治疗原则之一。肿瘤患者应该避免不活动或久坐不动的生活方式。2017年 ESPEN 指南推荐肿瘤患者进行有氧运动和抗阻运动,但不同的患者体力活动差别较大,需行个体化指导。

## 8 减少消耗及对症治疗

肿瘤患者常合并发热、感染、疼痛等,增加了患者的营养消耗,影响患者摄入。发热可有肿瘤热或合并感染,肿瘤热可使用非甾体类抗炎药或抗肿瘤治

疗有效后控制体温。肿瘤患者放化疗、手术及各种有创操作治疗、合并使用激素、免疫抑制剂等,可致机体抵抗力下降、中性粒细胞下降,均为患者感染创造条件。而长期有肠梗阻的患者需密切防治肠道菌群移位所致的肺部感染及败血症;老年患者、长期使用广谱抗生素、激素等增加了患者真菌感染机率;及时、合理的抗感染治疗是非常必要的,必要时联合使用抗真菌治疗及增强免疫的胸腺肽、丙种球蛋白等。癌痛是晚期恶性肿瘤患者常见症状之一,癌痛影响患者睡眠、食欲、使机体抵抗力下降,导致患者焦虑、抑郁等,加速疾病进展,使患者生活质量下降。快速、合理、有效控制疼痛是肿瘤治疗中必不可少的。根据NCCN及中国癌痛治疗指南,对癌痛患者进行规范化全程管理。

综上所述,肿瘤患者营养风险发生率高,营养不良发生率亦高,营养不良与肿瘤类型、临床分期、年龄及治疗等相关。准确理解肿瘤患者能量营养素代谢紊乱机制,做出正确的营养诊断至关重要。有效的抗肿瘤治疗为异常代谢状态改善提供基本保障,而良好营养状态又是保证抗肿瘤顺利进行的前提。代谢调节剂可逆转肿瘤患者营养状况,减轻化疗诱导毒性、提高化疗耐受性及疗效,胃肠功能的维持为营养支持提供输入途径及减少感染风险;心理调节及体力活动可改善患者情绪及促进胃肠功能恢复;减少消耗及减症治疗可改善患者生活质量。因此,肿瘤营养不良患者的内科治疗要兼顾实施抗肿瘤治疗、营养支持、代谢调节、修复维持胃肠功能、心理支持、减症治疗等。总之,原发病治疗是前提,营养支持是基础,代谢调节是关键,炎症抑制是根本。多种治疗方式兼顾,逆转营养不良,改善患者生活质量及生存。

## 参考文献:

- [1] Shi HP, Zhang XW, Li W, et al. Subjective nutrition assessment for cancer patients [A]. Health industry standard of the People's Republic of China. WS/T 555-2017. [石汉平, 张晓伟, 李薇, 等. 肿瘤患者主观整体营养评估 [A]. 中华人民共和国卫生行业标准. WS/T 555-2017.]
- [2] Kawada J, Nishino M, Hosoda Y, et al. Analysis of 5-fluorouracil and leucovorin combined with weekly paclitaxel in advanced gastric cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43(12):1951-1953.
- [3] Gu M, Li SY, Huang XE, et al. A phase II study on continuous infusion paclitaxel and 5-Fu as first-line chemotherapy for patients with advanced esophageal cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(11):5587-5591.
- [4] Marchetti C, De Felice F, Musella A, et al. Weekly versus three weeks chemotherapy for advanced ovarian cancer: a meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(36):58709-58715.
- [5] Tan QW, Luo T, Zheng H, et al. Weekly taxane-anthracycline combination regimen versus tri-weekly anthracycline-based regimen for the treatment of locally advanced breast cancer: a randomized controlled trial [J]. Chin J Cancer, 2017, 36(1):27.
- [6] Chen LT, Oh DY, Ryu MH, et al. Anti-angiogenic therapy in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a systematic review[J]. Cancer Res Treat, 2017, 49(4):851-868.
- [7] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13):1448-1454.
- [8] Kim HJ, Oh SC. Novel systemic therapies for advanced gastric cancer[J]. J Gastric Cancer, 2018, 18(1):1-19.
- [9] Kashyap MK, Abdel-Rahman O. Expression, regulation and receptor tyrosine kinases in squamous cell carcinoma[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):54.
- [10] Haas M, Ormanns S, Baechmann S, et al. Extended RAS analysis and correlation with overall survival in advanced pancreatic cancer [J]. Br J Cancer, 2017, 116 (11):1462-1469.
- [11] Dadi N, Stanley M, Shahda S, et al. Impact of nab-paclitaxel-based second-line chemotherapy in metastatic pancreatic cancer[J]. Anticancer Res, 2017, 37(10):5533-5539.
- [12] De Vita F, Ventriglia J, Febbraro A, et al. NAB-paclitaxel and gemcitabine in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): from clinical trials to clinical practice[J]. BMC Cancer, 2016, 16:709.
- [13] Røed Skårderud M, Polk A, Kjeldgaard Vistisen K, et al. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 62:61-73.
- [14] Li J, Qin S, Xu RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centered phase 3 trial comparing fruquintinib versus placebo plus best supportive care in Chinese patients with metastatic colorectal cancer [C]. 2017 ASCO Annual Meeting, Abstract 3508.

- [15] Kopetz S,McDonough SL,Morris VK,et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406) [J].*J Clin Oncol*,2017,35(4):520.
- [16] Moslehi JJ,Salem JE,Sosman JA,et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Lancet*,2018,391(10124):933.
- [17] Joshi SS,Maron SB,Catenacci DV,et al. Pembrolizumab for treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Future Oncol*,2018,14(5):417-430.
- [18] Fuchs CS,Doi T,Jang RW,et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial [J].*JAMA Oncol*,2018,4(5):e180013.
- [19] Kang YK,Boku N,Satoh T,et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to,or intolerant of,at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12,ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J].*Lancet*,2017,390(10111):2461-2471.
- [20] Goode EF,Smyth EC. Immunotherapy for gastroesophageal cancer [J]. *J Clin Med*,2016,5(10):84-98.
- [21] Doi T,Piha-Paul SA,Jalal S,et al. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*,2018,36(1):61-67.
- [22] Xu JW,Wang L,Cheng YG,et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: A long and hopeful journey [J]. *Cancer Lett*,2018,425:143-151.
- [23] Endocrine therapy of breast cancer expert consensus panel in China. The expert consensus of endocrine therapy of breast cancer in China (2015 edition) [J]. *Chinese Journal of Cancer Research*,2015,25(9):755-755.[中国乳腺癌内分泌治疗专家共识专家组.中国乳腺癌内分泌治疗专家共识(2015年版)[J].*中国癌症杂志*,2015,25(9):755-760.]
- [24] Shi HP,XuHX,Li SY,et al. Five steps of malnutrition treatment [J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*,2015,2(1):29-33.[石汉平,许红霞,李苏宜,等.营养不良的五阶梯治疗[J].*肿瘤代谢与营养电子杂志*,2015,2(1):29-33.]
- [25] Arends J,Bachmann P,Baracos V,et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients [J]. *Clin Nutr*,2017,36(1):11-48.
- [26] Martin L,Senesse P,Gioulbasanis I,et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer associated weight loss [J]. *J Clin Oncol*,2015,33(1):90-99.
- [27] Li SW, Ma HX, Li SY. Review and meta-analysis of the  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid for cancer cachexia treatment [J]. *Parenteral & Enteral Nutrition*,2017,24(1):28-32.[李世伟,马怀幸,李苏宜.  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸治疗癌性恶液质的系统回顾与荟萃分析 [J]. *肠外肠内营养杂志*,2017,24(1):28-32.]
- [28] Reid J,Mills M,Cantwell M,et al. Thalidomide for managing cancer cachexia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2012,(18)4:CD008664.
- [29] Orlando L,Schiavone P,Calvani N,et al. Response of extensive breast cancer skin metastases to rechallenge with trastuzumab together with low-dose chemotherapy and insulin [J]. *Tumori*,2016,102(Suppl. 2):doi:10.5301/tj.5000488.
- [30] Ruiz-Garcia V,López-Briz E,Carbonell-Sanchis R,et al. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. a systematic review [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*,2018,doi:10.1002/jcsm.12292. [Epub ahead of print].
- [31] Madeddu C1,Dessì M,Panzone F,et al. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib  $\pm$  megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome [J]. *Clin Nutr*,2012,31(2):176-182.
- [32] Esfahani M,Sahafi S,Derakhshandeh A,et al. The anti-wasting effects of L-carnitine supplementation on cancer: experimental data and clinical studies [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*,2018,27(3):503-511.
- [33] Ng HS,Roder D,Koczwara B,et al. Comorbidity, physical and mental health among cancer patients and survivors: An Australian population-based study [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*,2018,14(2):e181-e192.
- [34] Ballard-Barbash R,Friedenreich CM,Courneya KS,et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in Cancer survivors: a systematic review [J]. *J Natl Cancer Inst*,2012,104(11):815-840.