

肿瘤代谢调节治疗临床建议路径

李苏宜

(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:恶性肿瘤住院患者营养不良发生率高且重度营养不良患者多见。患者机体组织因子和炎症反应因子常过表达,使机体常处于应激状态。代谢调节治疗在营养不良肿瘤患者的治疗中必不可少。本临床诊疗路径以循证医学证据为基础,以临床规范诊疗为目的,旨在为广大临床医师、临床营养师等提供肿瘤代谢调节治疗的可行性和规范性流程。

关键词:恶性肿瘤;营养不良;代谢异常;代谢调节治疗;代谢调节剂

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2022)12-0991-07

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2022.12.B003

Recommendation on Clinical Pathway of Cancer Metabolic Modulation Therapy

LI Su-yi

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

Abstract: The incidence of malnutrition is high in hospitalized patients with malignant tumors, and severe malnutrition is common. Cancer patients are often at a high stress state due to the up-regulation of tissue factors and inflammatory factors expression. Metabolic modulation therapy is essential in the treatment of patients with malnutrition. This suggested clinical pathway is developed on evidence-based medicine and aims to provide a standardizing tumor metabolic modulation therapy for clinicians and clinical dietitians.

Subject words: malignant tumor; malnutrition; metabolic disturbance; metabolic modulation therapy; regulators of tumor metabolism

罹患恶性肿瘤的机体处于一种中长时间的中低度应激状态,基础代谢率较非肿瘤患者高。肿瘤组织及其荷载机体产生多种组织分解因子、炎症因子,促使机体组织分解的信号通路加强且组织合成代谢通路受到抑制,外源性输注热量和营养素的利用度受限^[1]。临床需要解决肿瘤患者机体代谢紊乱导致的外源性热量营养素进入机体后利用度问题。

1 范围

代谢调节剂治疗方法就是临床应用代谢调节剂缓解患者机体营养不足代谢紊乱状态,干扰肿瘤组织能量-营养素代谢过程的治疗方法,称为肿瘤代谢调节治疗(cancer metabolic modulation therapy, CMMT),

简称肿瘤代谢治疗。肿瘤代谢治疗是针对“热量-蛋白质缺乏型营养不良”肿瘤患者实施营养疗法中十分重要的组成部分。本文就该疗法的临床路径、治疗目的和疗效评价等提出系统建议。

2 术语和定义

2.1 肿瘤代谢调节治疗

应用于热量-蛋白质缺乏型营养不良(heat-and protein-deficient dystrophy)肿瘤患者,通过营养支持方式供给患者机体所需的能量和氮源的同时,使用具有药理学作用的营养素、化学药物或生物激素类制剂调理体内物质代谢反应,降低分解代谢,达到减少机体蛋白质分解,保存器官结构和功能的目的^[2]。同时,干扰肿瘤组织能量-营养素代谢过程。包括临床应用代谢调节剂(regulators of tumor metabolism,

通信作者:李苏宜, E-mail: njlisuyi@sina.com

收稿日期:2022-09-19;修回日期:2022-10-27

RTM)、肠道菌群再平衡、运动调节和心理调节等。广义的肿瘤代谢调节治疗还应包括减症治疗、抗肿瘤药物治疗减少肿瘤负荷等。

2.2 有氧酵解

尽管处于有氧环境,肿瘤细胞仍采用糖酵解作用产生能量,称瓦博效应(Warburg effect),是肿瘤细胞的代谢特征之一,通过各种蛋白调节糖酵解作用中各种重要酵素(如HK2,PKM2,PFK2)的表达,使之数量增多,活力增强等诸多精细的细胞调控机制。有氧酵解(aerobic fermentation)糖代谢过程可满足肿瘤细胞过度增长的碳源需求,还可有富余的碳源作为肿瘤细胞生长所需要的核苷酸、脂质和氨基酸合成的“原材料”。肿瘤细胞有氧酵解糖代谢过程满足肿瘤细胞快速生长能量的需求并同时为其生物合成提供了原料^[3]。

2.3 负氮平衡

由于各种来源的蛋白质的“氮”含量几乎一致,营养学通常用“氮量”来说明蛋白质的数量。当经食物摄入蛋白质的量(氮量)少于排泄物中的氮量时,摄入氮小于排出氮的代谢状态就称作负氮平衡(negative nitrogen balance)。负氮平衡表明体内蛋白质的合成量小于分解量,恶性肿瘤等慢性消耗性疾病就处于这种代谢状况。一定时间段的蛋白质摄入不足或患者机体的蛋白质分解代谢过程活跃,食物摄入氮量不能够满足机体蛋白质合成对氮的需求,致患者身体瘦体重下降,免疫防御能力和免疫监视功能均下降,伴多个脏器功能的衰弱甚至衰竭,患者出现体弱多症和代谢功能衰退等^[4]。

2.4 有氧运动

有氧运动是指人体在氧气充分供应的情况下进行的身体运动,吸入的氧气量与需求量达到生理上的平衡状态。特点是中等强度较长时间的运动,至少15 min或以上,心率变化范围在(提升)60%~80%之间,此时血液可供给心肌足够的氧气^[5]。有氧运动促进或维护肠道蠕动正常,通过减少炎症细胞因子表达方式来下调炎症通路和泛素-蛋白酶体通路,阻止蛋白质分解。还可改善心肺脏器和血液循环,预防静脉血栓形成,并有效改善患者的不良心理状态。

2.5 基础代谢率

人体在清醒且极端安静状态,不受肌肉活动、环境温度、食物及精神紧张等影响时的能量代谢率,是

人体血液循环、呼吸运动、胃肠蠕动和维护恒定的体温等基本的生理活动时,每小时单位面积最低耗热量减去标准耗热量即为基础代谢,其差值与标准耗热量之百分比,称为基础代谢率(basal metabolic rate, BMR)。与体表面积、年龄、性别、营养状况和甲状腺功能等有关。恶性肿瘤等一些疾病可影响基础代谢率。间接测热法是目前国际通用的无创间接测热法系统,已被广泛应用于临床,其原理是依据三大营养素产能时所消耗的氧气和产生的二氧化碳间存在的关系,特定条件下的一定时间内通过测量耗氧量和二氧化碳生成量来计算能量消耗的方法。

3 目的、适用对象

3.1 目的

(1)促进肿瘤患者能量-营养素的摄入、吸收和利用。

(2)改善“热量-蛋白质缺乏型营养不良”肿瘤患者的代谢状态。

(3)改善肿瘤患者机体免疫力和脏器功能。

3.2 适应证

(1)经过PG-SGA法检测和综合营养评估,诊断为“热量-蛋白质缺乏型营养不良”肿瘤患者,无论是否荷瘤状态。

(2)胃肠道功能障碍的肿瘤患者。

3.3 治疗方法

确诊为“热量-蛋白质缺乏型营养不良”的恶性肿瘤患者,临床实施代谢调节剂治疗、有氧运动和药物心理干预的治疗方法。同步联合营养支持治疗、抗肿瘤药物治疗和减症治疗。

4 肿瘤能量-营养素异常代谢机制

4.1 热量-蛋白质缺乏型营养不良

恶性肿瘤致患者机体发生能量-营养素代谢异常变化,绝大多数患者呈现“恶液质”,表现为患者机体脂肪、蛋白质储存均显著下降并以瘦体重进行性下降为主,伴厌食、贫血、低蛋白血症,影响患者机体组织结构、脏器功能、能量代谢、免疫功能、损伤后修复和原发病治疗,患者肌肉组织和内脏蛋白、免疫蛋白及各种血浆蛋白和酶分解过程加速和多脏器功能

衰竭,抗肿瘤药物治疗难度增加,临床结局不良。

4.2 基础代谢率发生变化

肿瘤病灶分泌分解机体组织因子和致机体全身炎症反应因子,患者机体全身炎症反应被激活,神经内分泌应激反应激活,处于应激状态。肿瘤患者静息能量消耗(resting energy expenditure, REE)差异很大,组织分化程度差、分解代谢显著 REE 增加明显,组织细胞分化好、分解代谢不显著 REE 无显著升高,平均 REE 水平与 BMR 比值>110%,整体处于高代谢状态。

4.3 患者机体及肿瘤组织糖代谢异常

炎症环境下导致患者机体发生胰岛素抵抗,致葡萄糖转化增加和外周组织利用葡萄糖障碍。同时,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。乳酸生成葡萄糖是肿瘤细胞糖异生作用所致,浪费大量能量。约 17% 荷瘤患者伴高血糖,晚期肿瘤患者死亡与血糖异常率及其异常程度均相关^[6]。胰高血糖素、肾上腺皮质激素、异源生长激素等肿瘤异位激素诱发胰岛素抵抗产生。肿瘤浸润和大量分泌 TNF- α 、IL-6 等细胞因子,直接损坏或间接诱导胰岛 B 细胞凋亡、升高急性期反应蛋白为胰岛素抵抗“助威”^[7]。

4.4 患者机体蛋白质异常代谢

蛋白质分解速度超过合成速度,呈负氮平衡状态,致低蛋白血症、骨骼肌萎缩、瘦组织群下降、内脏蛋白消耗。肌肉蛋白分解为肿瘤组织代谢提供底物,用于肝脏合成肿瘤相关蛋白和急性反应蛋白,这是应激状态时的机体代偿性炎症反应。血浆色氨酸(5-羟色胺前体)浓度增高,引起厌食。炎症因子以及蛋白降解诱导因子触发泛素-蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasomes protease pathway, UPP)等信号通路的活跃,分解机体蛋白质,满足肿瘤组织合成对氨基酸需求增加,持续性氨基酸储备消耗。蛋白分解释放出的氨基酸,又以糖异生方式满足肿瘤组织对糖的需求。

4.5 脂质代谢异常

肿瘤组织/机体生成脂解激素水平升高,胰岛素抵抗,瘦素、脂联素、TNF- α 、IL-6、IL-8 等细胞因子作用,内源性脂肪分解加速,体内游离脂肪酸与甘油的转化和氧化加速,外源性甘油三酯水解减弱。患者血浆游离脂肪酸浓度升高,体脂储存下降。肿瘤患者输注脂肪酸将加剧这种异常代谢状态。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,体脂储存量下降。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^[8]。

5 治疗内容及实施方案

肿瘤患者完整入院诊断还包括肿瘤诊断及营养诊断两方面,肿瘤患者均接受营养筛查和评估以便确立营养诊断。中、重度营养不良者在接受抗肿瘤药物治疗时均需联合营养支持和代谢调理治疗。所有患者完成一个疗程抗肿瘤治疗后,要重新进行营养筛查/评估。

5.1 能量-营养素补充

每天 20~25 kcal/kg 计算非蛋白质热卡(肠外营养),每天 25~30 kcal/kg 计算总热卡(肠内营养)。其中,碳水化合物 50%~55%、脂肪 25%~30%、蛋白质 15%(非荷瘤者);碳水化合物和脂肪各占非蛋白能量来源的 50%(荷瘤者),蛋白质需要量每天 1.5~2.0 g/kg,兼顾患者活动和高热等应激状态。营养干预五种方式呈阶梯状排列,渐次为饮食+营养教育、饮食+经口补充营养制剂、全胃肠内营养支持、部分肠内联合部分肠外营养支持、全胃肠外营养支持。

5.2 降低肿瘤环境葡萄糖浓度

降低肿瘤环境葡萄糖浓度,可以产生对乏氧肿瘤细胞的选择性毒性^[9]。营养疗法过程中应减少葡萄糖供给量。提高脂肪能量来源比例(占非蛋白能量 50%左右),选择甘油、果糖替代葡萄糖(各占非蛋白能量 10%左右),葡萄糖联合应用适量胰岛素和补钾。血糖波动潜在具有促肿瘤生长作用,需保证肿瘤患者血糖水平相对稳定。

5.3 多种代谢调节剂联合应用^[9]

代谢调节剂减少肿瘤患者机体组织分解代谢,促使其合成代谢增强、为生长迅速细胞提供必需营养底物,弱化患者机体的炎症状态。代谢调节剂包括支链氨基酸(branched chain amino acid)、多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid)、谷氨酰胺(glutamine)、核苷酸(ribotide, nucleotide)、精氨酸(arginine)、烟酰胺(niacinamide)、左卡尼丁(left carnitine)等具有药理学作用的营养素,沙利度胺(Thalido-

mide) 等化学药物和胰岛素 (insulin)、甲地孕酮 (Megestrol) 和糖皮质激素 (glucocorticoid) 等生物激素共三类物质。

5.3.1 支链氨基酸 (branched chain amino acid, 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,具有能量底物、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。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^[10-11]。推荐每日用量: $\geq 0.3 \sim 0.6$ g/kg, 至少 500~750 mL/d。

5.3.2 谷氨酰胺 (glutamine, Gln)

重症消耗性疾病或严重应激状态下必需氨基酸, 其在各组织器官间的氮流动中起着重要作用。肠道是 Gln 依赖性氧化供能的器官,血管内皮细胞、黏膜上皮细胞、肺泡上皮细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等将 Gln 作为重要底物。外源性 Gln 促胞内蛋白质合成,有利于改善机体氮平衡,纠正代谢性酸中毒,增强免疫细胞和肠黏膜屏障功能,降低肠源性细菌和内毒素易位,减轻血管内皮细胞和黏膜上皮细胞损害,促进免疫活性细胞分化、增殖,调节免疫球蛋白分泌^[12]。

5.3.3 多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA)

双键结构中含有两个或更多不饱和双键,碳链长度 14 个及以上碳原子的直链脂肪酸。大多数 PUFA 不能由身体合成,通常称为“必需脂肪酸”。PUFA 可改善肿瘤患者体重丢失,提高患者白蛋白及前白蛋白血浆水平,还可降低肿瘤患者 CRP、IL-6、TNF- α 血清水平。外源性补充 PUFA: ①可去除相关因子诱导的食欲减退,提升患者主动摄入能量营养素能力,改善患者异常代谢状况,维持体重及瘦体重;②抑制促炎因子释放,增加抗炎因子释放,阻断机体炎性反应;③阻断肌肉分解代谢途径,逆转机体蛋白质异常分解代谢过程^[13]。

5.3.4 核苷酸 (nucleotide)

参与构成核酸,脱氧核糖核酸 (DNA) 和核糖核酸 (RNA) 的基本结构,在细胞结构、物质代谢、能量代谢和功能调节等方面起重要作用。外源性核苷酸在维持人体免疫系统的功能、肠道发育以及损伤修复等方面起重要作用。免疫系统依赖嘌呤和嘧啶合成 DNA 和 RNA,促细胞增殖和蛋白质合成。外源性核苷酸不仅促免疫系统发育和免疫功能修复,且对维持正常的细胞免疫及体液免疫起重要作用,有助于机体抵抗病原菌的感染,促抗体的产生,增强细胞免疫功能等^[14]。中重度热量-蛋白质缺乏型营养不良肿瘤患者需要额外补充外源核苷酸。

5.3.5 精氨酸 (arginine)

精氨酸是条件必需氨基酸,为合成 DNA 和肌酸的原料,参与尿素循环,将人体代谢产生多余的氨排泄,降低血液中尿素浓度,助力缓解脑部的疲劳感,稳定精神。为肿瘤患者外源性补充精氨酸,可促机体组织修复和伤口愈合,促进细胞的快速生长分化 (尤其 T 淋巴细胞、消化道黏膜细胞)^[15],提升放疗效果。精氨酸可刺激肌肉蛋白质合成,有助于提升肌肉量。外源性补充精氨酸理论上可缓解肿瘤患者肌肉蛋白溶解。精氨酸还增加胰岛素的分泌,应对胰岛素抵抗,抑制前列腺素的合成,具有镇痛、抗炎和解热的作用。

5.3.6 烟酰胺 (niacinamide)

参与组成辅酶 I、II,生物氧化中递氢作用,促进组织呼吸、生物氧化过程和新陈代谢。参与多种信号通路在氧化应激或炎症损伤时发挥保护作用,预防细胞和细胞膜免受自由基损伤,有广泛的细胞保护作用。并在免疫系统功能障碍期间影响调控细胞存活多条氧化应激通路。肿瘤患者机体环境多处于炎症状态,外源性输注烟酰胺在氧化应激中抑制正常细胞膜以及 DNA 损害,阻断多种炎性介质的作用来弱化炎症反应过程。临床用于应对胰岛素抵抗现象、溶解纤维蛋白防治血栓形成、治疗放射性炎症等^[16-17]。

5.3.7 膳食纤维

是人体必需的益生元成分,不可或缺。肿瘤患者肠道功能障碍多见,无法正常摄取均衡的膳食营养物质。提供膳食纤维有助于肠道屏障的快速修复,对

于微生态系统功能的恢复有明显提升效果^[18]。加快肠道系统的运转与蠕动速度,全面提高机体免疫功能。促进体内形成更多的有益菌群,对于出现破损的肠道系统部分进行弥补与修复,且对各种致病菌以及其他种类的滋生菌群能够产生抑制作用^[19]。充分保护人体肠道黏膜部位,在最短时间里重构抵抗有害菌群的人体屏障,帮助肿瘤患者增强机体抵抗力。增强人体肠道壁与胃壁功能,合理均衡人体各个重要器官的营养元素分配比例。人体肠道是外周免疫器官以及吸收消化器官中的关键组成部分,对于人体摄入的各种类型营养物质元素都能给予充分的转化吸收。肠道内部的营养物质元素是否呈现出良好的均衡性,将会直接决定人体肠道与胃部的器官健康程度。患有肠道病变或者胃部溃疡性疾病的患者不仅有必要接受适当的药物综合治疗,同时更加需要针对此类患者补充均衡的胃肠道营养元素。

5.3.8 沙利度胺(Thalidomide)

沙利度胺为两种旋光异构体,灵长类动物体内互相转化,同时具有镇静催眠、止吐、辅助抗焦虑和抑制释放 TNF- α 、血管生成和抗炎作用,并有致畸、抗肿瘤血管生成,预防和治疗癌性恶液质的作用。通过抑制促蛋白质分解细胞因子活性和表达、间接干预泛素蛋白酶体途径,直接下调患者骨骼肌组织泛素连接酶表达,致该途径介导蛋白分解幅度显著降低。临床证据提示,沙利度胺对于肿瘤患者体重、睡眠、进食状况、血清白蛋白水平、生活质量评分均有显著改善^[20-21]。

5.3.9 胰岛素(insulin)

胰岛素是唯一降低血糖和促糖原、脂肪、蛋白质合成的激素,临床多采取应用葡萄糖时联合适量胰岛素和钾离子的方法。胰岛素对肿瘤细胞具选择性毒性作用,并可增加患者摄食量、降低机体炎性反应、改善微量营养素摄取和脂肪代谢等。实验室证据显示,降低环境葡萄糖浓度对肿瘤细胞和移植瘤组织具有选择性毒性作用,目前尚无胰岛素增加肿瘤发生风险的研究证据^[22]。

5.3.10 糖皮质激素(glucocorticoid)

糖皮质激素是机体应激反应重要的调节激素,为临床上使用广泛的抗炎制剂。肿瘤营养内科临床用来消除组织水肿、抗肿瘤、抗过敏、止吐、抗休克、退热、抗炎、增加食欲等。为降低其不良反应,临床

常用甲泼尼松、泼尼松龙、氢化可的松等中短效制剂。

5.3.11 甲地孕酮(Megesterone, MA)

甲地孕酮是强烈的食欲刺激剂,通过降低肿瘤患者机体炎症因子表达有效抑制负氮代谢过程。以减少静息状态下能量消耗方式增加瘦体重,明显改善肿瘤患者食欲及体力活动状态,治疗肌肉减少症患者的疗效明显。通过减缓肿瘤机体慢性炎性状态,可增加癌性恶液质患者体重。充足的研究证据证实,甲地孕酮可显著提升放疗期间肿瘤患者生活质量,改善治疗相关副反应。甲地孕酮诱导下丘脑产生神经肽而刺激食欲,调节下丘脑腹内侧核-饱食中枢,减少下丘脑腹内侧核神经元发放冲动。抑制肿瘤患者外周血单核细胞释放的多种炎症因子水平,促蛋白质合成,增加脂肪组织。服药 1 周内即可使肿瘤患者食欲增加、改善体力^[23]。

5.4 肠道功能调节

肠道是人体能量-营养素消化吸收器官,修复和维护肠道功能是代谢调节疗法的重要组成部分。肿瘤疾病本身和抗肿瘤治疗副反应导致肠功能障碍,表现为进行性腹部胀气、肠鸣音减弱、不能耐受饮食超过 5 d,或胃肠蠕动消失,肠鸣音消失即可考虑有肠功能障碍。排除机械性梗阻的肠功能障碍后,实施措施:①积极消除原发因素,必要时胃肠减压;②改善水电解质紊乱;③促肠动力恢复,保持大便通畅;④经口提供益生菌及谷氨酰胺;⑤加强经口/肠内管饲补充营养制剂;⑥应用甲地孕酮增强食欲;⑦诊断和治疗抑郁症;⑧改善疼痛、失眠等症状;⑨必要时建立肠内营养通道。

预防措施包括:积极“驱除”原发因素,注意经口/肠内补充营养制剂、益生菌,维护水电解质平衡,审慎选择抗生素,警惕肠道真菌感染,慎用质子泵抑制剂。

5.5 其他调节方法

有氧运动是主要体力运动方式:①可促进肠道蠕动尽快恢复正常;②减少炎症细胞因子表达,下调炎症通路和泛素-蛋白酶体途径通路,阻止蛋白质分解;③改善心肺等脏器功能;④改善血液循环,预防血栓形成;⑤有效改善患者的不良心理状态。

中枢神经系统对胃肠、内分泌系统产生干扰,抑制肠动力,减少肠黏膜血流量,加剧肠功能障碍,是抑郁症的躯体症状。通过食品方式外源性补充非蛋

白质氨基酸 γ -氨基丁酸改善患者精神抑郁焦虑的作法,目前尚存在争议^[24]。临床大多应用抗抑郁症、安眠、镇静药物治疗;并及时有效处理不良症状,改善不良体征。一定程度上告知患者疾病情况,并说明治疗方法及其预期效果不良反应,永远给患者希望。注意沟通时的态度应和善,舒缓患者情绪。

5.6 疗效评价与随访

实施肿瘤代谢调节治疗越早越好,与营养支持联合,同步实施抗肿瘤药物治疗和减症治疗。

5.6.1 疗效评价

每周检测 1 次的疗效评价指标:(1) 实验室参数:血常规,电解质,肝功能、肾功能,以及 IL-1、IL-6、TNF、CRP 等炎症因子,白蛋白及前白蛋白血液水平。(2) 人体成分分析、体能评估。

5.6.2 随访

所有肿瘤患者出院后均应定期(至少每 3 个月 1 次)到医院门诊或接受电话随访。

总之,肿瘤代谢治疗可以促进组织合成代谢、为生长迅速细胞提供底物、降低机体炎症因子表达,联合营养支持,越早实施越好。临床同步应用多种代谢调节剂治疗,结合有氧运动、胃肠功能修复、治疗心理障碍,联合抗肿瘤药物治疗和减症治疗。肿瘤代谢治疗是肿瘤营养内科临床不可或缺的方法。

志谢:在本文写作过程中,何咏竞医师协助作者做了大量的文献收集、分析和整理工作。

参考文献:

- [1] Martínez-Reyes I, Chandel NS. Cancer metabolism: looking forward[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(10):669-680.
- [2] 颜荣林,黎介寿. 营养支持与代谢调理[J]. 国外医学. 外科学分册, 1992(5):257-260.
- [3] Yan RL, Li JS. Nutritional support and metabolic regulation[J]. *Surgery Foreign Medical Sciences*, 1992(5):257-260.
- [4] 梁威,符德元. 有氧糖酵解和上皮-间充质转化在肿瘤转移机制中的作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(10):2073-2077.
- [5] Liang W, Fu DY. The role of glycolysis and epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2021, 38(10):2073-2077.
- [6] Dickerson RN. Nitrogen balance and protein requirements for critically ill older patients[J]. *Nutrients*, 2016, 8(4):226.
- [7] Thompson PD, Arena R, Riebe D, et al. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition[J]. *Curr Sports Med Rep*, 2013, 12(4):215-217.
- [8] Anderson GM, Nakada MT, DeWitte M. Tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis and treatment of cancer[J]. *Current Opin pharmacol*, 2004, 4(4):314-320.
- [9] Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study[J]. *Diabetes*, 2002, 51(5):1596-1600.
- [10] 李苏宜. 肿瘤营养治疗新理念[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(1):4-7.
- [11] Li SY. New concept of tumor nutrition therapy[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)*, 2016, 8(1):4-7.
- [12] Kim Y, Roh S, Lawler S, et al. miR451 and AMPK mutual antagonism in glioma cell migration and proliferation: a mathematical model[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28293.
- [13] Katagiri R, Goto A, Nakagawa T, et al. Increased levels of branched-chain amino acid associated with increased risk of pancreatic cancer in a prospective case-control study of a large cohort[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5):1474-1482, e1.
- [14] Zhu Z, Achreja A, Meurs N, et al. Tumour-reprogrammed stromal BCAT1 fuels branched-chain ketoacid dependency in stromal-rich PDAC tumours[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(8):775-792.
- [15] 屠伟峰,黎介寿. 谷氨酰胺的研究现状[J]. 肠外与肠内营养, 1997, 4(1):41-50.
- [16] Tu WF, Li JS. Current status of glutamine research[J]. *Parenteral & Enteral Nutrition*, 1997, 4(1):41-50.
- [17] 徐临砚,马怀幸,李苏宜. 多不饱和脂肪酸对恶性肿瘤患者营养状况与炎症因子作用的 Meta 分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(5):458-467.
- [18] Xu LY, Ma HX, Li SY. Effects of polyunsaturated fatty acids on nutritional status and inflammatory mediators in patients with malignant tumors: a meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Surgical Oncology*, 2021, 13(5):458-467.
- [19] Gil A. Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2002, 56(Suppl 3):S1-S4.
- [20] 刘坚. 精氨酸及其代谢产物在肠外与肠内营养中的免疫作用研究进展[J]. 肠外与肠内营养, 1998(2):50-53.
- [21] Liu J. Research progress on the immune effects of arginine and its metabolites in parenteral and enteral nutrition

- [J]. Parenteral & Enteral Nutrition, 1998(2):50-53.
- [16] Hoskin PJ, Rojas AM, Saunders MI, et al. Motohashi, on behalf of BCON investigators carbogen and nicotinamide in locally advanced bladder cancer: early results of a phase-III randomized trial[J]. Radiother Oncol, 2009, 91: 120-125.
- [17] Gallí M, Van Gool F, Rongvaux A, et al. The nicotinamide phosphoribosyltransferase: a molecular link between metabolism, inflammation, and cancer[J]. Cancer Res, 2010, 70(1):8-11.
- [18] 葛兆强, 李发财, 郑逢战, 等. 膳食纤维在特殊医学用途配方食品中的应用[J]. 精细与专用化学品, 2013, 21(8): 15-17.
- Ge ZQ, Li FC, Zheng FZ, et al. Application of dietary fiber in medical foods[J]. Fine and Specialty Chemicals, 2013, 21(8):15-17.
- [19] 曹梦思, 吴志豪, 王红霞, 等. 特殊医学用途配方食品原料标准进展研究之二: 碳水化合物与脂肪[J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(5):219-226.
- Cao MS, Wu ZH, Wang HX, et al. Progress of food regulations for special medical purpose —part II: carbohydrate and fat[J]. China Food Additives, 2022, 33(5):219-226.
- [20] Asatsuma-Okumura T, Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of the teratogenic effects of thalidomide[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 13(5):95.
- [21] Joglekar S, Levin M. The promise of thalidomide: evolving indications[J]. Drugs Today (Barc), 2004, 40(3):197-204.
- [22] Boirie Y, Gachon P, Cordat N, et al. Differential insulin sensitivities of glucose, amino acid, and albumin metabolism in elderly men and women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(2):638-644.
- [23] Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(21):2438-2453.
- [24] 付红红, 杨林杰. 海马 γ -氨基丁酸在抑郁症中的作用[J]. 广东医学, 2019, 40(21):3100-3103.
- Fu HH, Yang LJ. Role of hippocampal γ -GABA in depression[J]. Guangdong Medical Journal, 2019, 40(21): 3100-3103.

中国科学技术大学附属第一医院肿瘤营养与代谢治疗科介绍

恶性肿瘤患者的营养不良代谢紊乱主要由肿瘤而起,有效打击患者的肿瘤负荷,才能纠正患者的营养不良。另需将“抗肿瘤治疗”和“营养代谢治疗”有机联合应用,才能有效实施。面对营养不良肿瘤患者“多病症共存”的临床特征,依靠营养师“会诊方式”的营养治疗方案常难以实施,主要由于肿瘤临床医护均未接受过临床营养学理论系统学习,无法很好地执行营养师会诊后的治疗方案,而临床营养师不参与日常查房,不能观察病情变化。完整的肿瘤内科临床体系应同时包括营养代谢和肿瘤学诊断,同步提供营养代谢治疗、抗肿瘤药物治疗和减症治疗。

中国科学技术大学附属第一医院(西区)的“肿瘤营养与代谢治疗科”系在融合肿瘤内科和临床营养科的业务岗位、临床技术和质量管理体系基础上,于2013年1月正式组建的国内首支“肿瘤营养代谢内科学”整建制临床团队,用十年时间完成了“肿瘤营养代谢内科学”的理论体系、技术团队的建立健全。

“肿瘤营养与代谢治疗科”以肿瘤内科医护为主体,结合临床营养师和营养技师、营养药师等。其中,肿瘤内科医师12人(4人兼职临床营养医师、2人兼职医学心理师)、临床营养师2人、营养技师4人、临床营养药师1人、肿瘤内科护士24人(6人兼职公共营养师)。现有床位55张,日间病房18张病床。开设肿瘤内科专家门诊、肿瘤营养代谢内科专病门诊、癌性肠梗阻专病门诊。配有肠内营养配置室、人体成分分析仪、能量代谢车、肠屏障生化分析仪等专业设备。

团队规范开展营养不良患者的抗肿瘤药物治疗:在完善营养代谢诊断和肿瘤学诊断基础上,同步实施抗肿瘤药物治疗和营养代谢干预治疗轻中度营养不良患者;常规开展癌性机械性肠梗阻内科诊治;综合性药物和营养代谢干预实施逆转癌性恶液质;针对肿瘤“多病症共存”现象,通过抗肿瘤药物治疗、营养代谢和减症治疗,对患者脏器功能、心理状态的修复来缓解其对患者的伤害;多线抗肿瘤药物治疗晚期食管癌、胃癌和胰腺癌(该类肿瘤患者营养不良发生率大于90%);专业诊治重度营养不良肿瘤患者。