

营养代谢技术治疗肿瘤相关综合征临床建议路径

吴丹, 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: 肿瘤患者常伴蛋白质和葡萄糖代谢异常、癌因性疲乏、高凝状态、抑郁焦虑症、癌症疼痛、发热、消化道梗阻、胸腹腔积液及皮下水肿等, 积极处置这些肿瘤相关综合征是肿瘤营养代谢内科不可或缺的部分。例如, 依据胃肠道功能补足热量营养素, 联合代谢调节治疗和抗肿瘤药物治疗, 可逆转骨骼肌丢失; 葡萄糖代谢异常可通过减少葡萄糖供给, 提高脂肪能量来源比率, 使甘油部分取代葡萄糖来改善; 对因和对症治疗可缓解癌因性疲乏; 低分子肝素等可降低静脉血栓栓塞症发生; 抑郁焦虑需筛查评估; 对癌痛者行规范化全程管理; 消化道梗阻者, 需降低胃肠压力联合消除梗阻部位水肿、减少肠腔液体分泌、营养支持、代谢调节及抗肿瘤治疗等; 浆膜腔积液者, 应用利尿剂, 局部腔内注射血管抑制剂。本临床路径着重论述营养代谢技术治疗肿瘤相关综合征, 旨在为广大临床医师、临床营养师等提供相应治疗流程, 希望为其提供有益的借鉴。

关键词: 营养; 代谢; 治疗; 肿瘤相关综合征

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)12-0998-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.12.B004

Recommendation on Clinical Pathway of Nutritional Metabolic Therapy for Cancer-associated Syndromes

WU Dan, 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: Cancer patients are often accompanied by abnormal protein and glucose metabolism, cancer related fatigue, hypercoagulability, depression, anxiety, cancer pain, fever, gastrointestinal obstruction, pleural and peritoneal effusion, and subcutaneous edema. These cancer-associated syndromes can be managed through nutritional metabolic therapy. The skeletal muscle loss can be reversed supplement of calorie nutrients, combined with metabolic regulation and anti-tumor treatment; the abnormal glucose metabolism can be alleviated by reducing glucose supply, increasing fat energy source ratio and using glycerol to partially replace glucose; causal and symptomatic treatment can relief cancer related fatigue; low molecular weight heparin can reduce the incidence of venous thromboembolism; screening and evaluation are needed for depression and anxiety and the standardized whole-process management is required for cancer pain. For gastrointestinal obstruction need to reduce gastrointestinal pressure and eliminate obstruction edema, reduce intestinal fluid secretion, nutritional support, metabolic regulation and anti-tumor therapy. Diuretics and local cavity injection of vascular inhibitors are applicable to treat serous cavity effusion. This clinical pathway focuses on the treatment of cancer-associated syndromes with nutrition metabolism technology, which provides reference for clinician and clinical dietitians.

Subject words: nutrition; metabolism; treat; cancer-associated syndromes

肿瘤患者常伴发蛋白质和葡萄糖代谢异常、癌因性疲乏、抑郁焦虑症、高凝状态、癌症疼痛、发热、消化道梗阻、胸腹腔积液及皮下水肿等肿瘤相关综合征, 阻止患者热量营养素摄入, 增加热量消耗。有效控制这些严重干扰肿瘤患者营养代谢状态的肿瘤相关综合征, 是肿瘤营养代谢内科临床不可或缺的

组成部分。

1 范围

为缓解营养不良肿瘤患者常见不良症状和体征, 提高患者接受抗肿瘤药物治疗的耐受性, 推荐“营养代谢技术治疗肿瘤相关综合征”的甄选对象、药物应用方法和疗效评估及随访。

通信作者: 李苏宜, E-mail: njlisuyi@sina.com

收稿日期: 2022-11-16; 修回日期: 2022-12-04

2 术语和定义

2.1 泛素-蛋白酶体途径

泛素-蛋白酶体途径 (ubiquitin proteasome pathway, UPP) 是机体调节细胞内蛋白水平与功能的一个重要机制, 由泛素及其启动酶系统和蛋白酶体系统组成。活化泛素结合到待降解的蛋白上, 再由蛋白酶体系统识别这些蛋白并将其降解。细胞内解离泛素链分子的去泛素化蛋白酶形成反向调节。

2.2 癌因性疲乏

癌因性疲乏 (cancer related fatigue, CRF) 是在肿瘤的发生发展、抗肿瘤治疗和心理因素多重作用下, 肿瘤患者在其疾病进程中出现的持续时间长久的、患者主观感受到的疲劳感^[1], 主观疲劳感包括劳累、虚弱和缺乏精力等。在临床上可出现无精力、虚弱、懒散、冷漠、思想不集中、记忆力减退、沮丧等多种表现形式, 干扰日常生活及功能。

2.3 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 即胰岛素敏感性下降。胰岛素不能有效促进骨骼肌、心肌及脂肪组织摄取葡萄糖, 抑制肝脏糖原分解及糖异生作用。

2.4 高凝状态

高凝状态 (hypercoagulable blood, HB) 又称血栓前状态, 指多种原因引起的机体血管内皮细胞损伤、纤溶、凝血、抗凝系统功能异常, 血液凝固性增加, 从而有利于形成血栓的病理状态。

2.5 癌症疼痛

癌症疼痛 (cancer pain, CP) 简称癌痛。恶性肿瘤及其相关性病变、抗肿瘤治疗所致疼痛, 与实际或潜在组织损伤相关, 不愉快的主观感觉和情绪体验。

2.6 恶性肠梗阻

恶性肠梗阻 (malignant bowel obstruction, MBO) 是原发性或转移性肿瘤造成的肠道完全性和不完全性肠梗阻。含肿瘤占位直接引起癌性机械性肠梗阻 (malignant mechanical bowel obstruction, MMBO) 和肿瘤及其治疗相关功能性肠梗阻 (functional intestinal obstruction, FIO) 两类。

3 目的、适用对象

3.1 目的

发现、修复、维护肿瘤患者营养不良相关综合

征, 改善或消除肿瘤患者蛋白质、葡萄糖异常代谢状态。

3.2 适应证

发生 CRF、心理障碍、HB、CP、发热、MBO、胸腹腔积液及皮下水肿等肿瘤相关综合征的肿瘤营养不良患者。

4 发生机制

4.1 患者机体负氮平衡状态

营养不良肿瘤患者机体发生蛋白质代谢异常, 出现骨骼肌萎缩、内脏蛋白消耗、瘦组织群下降, 低蛋白血症、蛋白质合成减少和分解增加, 称为患者机体负氮平衡 (negative nitrogen balance, NNB)。骨骼肌消耗是肌肉蛋白质合成下降和 (或) 分解代谢加速的结果。系肿瘤组织导致患者 TNF- α 、IL-1、IL-6、IFN- γ 以及蛋白降解诱导因子等过表达, 触发 UPP 途径, 参与患者机体细胞内蛋白质分解代谢所致。

4.2 肿瘤组织葡萄糖异常代谢

肿瘤组织以有氧糖酵解增强方式获取热量, 葡萄糖氧化和利用降低, 糖异生增多。源自胰岛细胞瘤、肺癌、嗜铬细胞瘤等产生胰高血糖素、肾上腺皮质激素、促性腺激素、异源生长激素等胰岛素拮抗激素, 诱发胰岛素抵抗、糖代谢异常, 以及抗肿瘤治疗对胰岛 B 细胞损伤等。

4.3 CRF

发生机制包括中枢性和外周性机制。前者涉及细胞因子失调、下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴紊乱等假说, 后者包括肌肉代谢失调假说。炎性细胞因子可诱发中枢性疲乏, 大脑 5-羟色胺 (5-HT) 水平异常高或低也导致 CRF。肿瘤及其治疗直接或间接扰乱 HPA 轴而诱发 CRF。肿瘤及其治疗致外周神经递质释放激活, 引起与疲劳相关的大脑区域持续性变化。包括营养不良在内的肿瘤相关各种原因导致骨骼肌细胞线粒体结构和功能被破坏, 均易出现疲乏症。

4.4 抑郁焦虑症

抑郁焦虑症 (depression and anxiety) 与过度活跃的 HPA 轴、炎症介质的作用及过量的神经递质谷氨酸有关。肿瘤及其相关因素致 HPA 轴过度激活, 交感神经系统、各种肽类物质和细胞因子活性改变, 患者出现失眠、烦躁。促炎细胞因子与抑郁症病理生理

学中神经递质代谢、神经可塑性和神经内分泌功能的异常有关。血浆和脑脊液中谷氨酸盐浓度高,能导致神经元退化,干扰突触形成,致认知和行为障碍。

4.5 HB

肿瘤患者高凝状态系多因素综合作用的结果^[2]:包括年龄、肥胖、吸烟史、活动情况和其他疾病情况,与肿瘤类型、分期、局部浸润、淋巴结转移、远处转移以及手术、中心静脉置管、化疗、免疫治疗、激素治疗、抗血管生成等抗肿瘤治疗因素均有关。表现为诸多血液凝聚指标异常、微循环障碍。因肿瘤细胞诱发血小板聚集并释放促凝因子,同时肿瘤血管固有的诸多缺陷使大量肿瘤代谢产物激活凝血系统而形成高血凝状态。

4.6 CP

来自肿瘤直接侵犯压迫或转移所导致的疼痛、抗肿瘤治疗相关性疼痛、肿瘤患者的其他合并症、并发症所导致的疼痛。

4.7 发热

包括感染性发热和非感染性发热。前者包括肺部感染等单纯感染性发热、粒细胞减少性发热、肠道菌群纵向移位导致菌毒血症和深静脉置管相关性感染等。后者则包括药物热和肿瘤热。

4.8 MBO

包括肠腔外占位:原发肿瘤、肠系膜和网膜继发性肿瘤、肿瘤浸润致腹腔盆腔肠管粘连;肠腔内占位:原发肿瘤或转移癌引起的息肉样病变、肿瘤沿肠腔环形播散;肠壁内占位:皮革肠,以上因素均可阻塞肠腔或影响肠蠕动。FIO是由于肿瘤浸润肠系膜神经和/或腹腔和肠道神经丛,以及副肿瘤综合征导致肠蠕动障碍、肠梗阻。

4.9 胸腹腔积液及皮下水肿

恶性胸腹腔积液的可能机制:原发和/或转移性肿瘤阻塞淋巴管;原发和/或转移性肿瘤侵袭胸膜、腹膜、肠壁或心包,致使血管内皮细胞受损,血管通透性增加;恶性肿瘤释放促炎症因子,使毛细血管再生和通透性增加;恶性肿瘤患者常伴有营养不良性低蛋白血症,血浆胶体渗透压降低和水钠潴留等。皮下水肿的原因则是手术、放疗导致淋巴管及淋巴通路受阻引起淋巴水肿、肿瘤压迫静脉引起回流障碍,内分泌肿瘤引起水钠潴留、热量蛋白质缺乏型营养不良和深静脉血栓等。

5 处理原则

5.1 应对 NNB

以营养疗法联合抗肿瘤药物治疗和减症治疗为原则。其中,营养疗法包括满足热量补充的前提下补足蛋白质(口服)或氨基酸(静注),并实施代谢调节治疗。据患者进食能力,借助肿瘤患者五阶梯营养支持原则^[3]实施患者的热量营养素补充。蛋白质补充量因营养不良程度不同而不同,并需要补充充足的支链氨基酸和必需氨基酸。其中,重度营养不良者蛋白质每天补充 1.8~2.0 g/kg 体重,支链氨基酸每天 ≥ 0.6 g/kg 体重。有氧运动可降低机体肌肉分解代谢,促蛋白质合成,减少炎症,调节免疫功能,改善患者心肺及胃肠功能。

5.2 葡萄糖代谢异常

针对肿瘤组织葡萄糖有氧酵解、肿瘤患者机体胰岛素抵抗现象,临床建议减少静脉途径的葡萄糖输注和经口摄入的碳水化合物及游离糖的供给量。推荐提高脂肪能量来源比例,建议占非蛋白能量 50%以上。甘油每克产热 4.32 kcal,采取甘油部分取代葡萄糖,其进入人体经糖酵解或糖异生合成脂肪或蛋白质。胰岛素促糖原、脂肪、蛋白质合成,应用葡萄糖时联合应用适量胰岛素,并注意补钾^[4]。

5.3 CRF 治疗

营养疗法满足患者机体对热量-营养素的实际需求,积极治疗原发疾病和分析查找可能导致 CRF 的原因,并采取针对性措施。包括以下方面:

5.3.1 对因治疗

疼痛、心理障碍、贫血、睡眠不佳、营养不良均可引起 CRF。心理障碍药物治疗主要包括苯二氮草类受体激动剂、抗抑郁药、褪黑素受体激动剂,甚至具有镇静作用抗精神病药。有研究认为甲地孕酮能够改善转移性肿瘤患者生活质量和疲乏的减轻^[5]。左旋肉碱、辅酶 Q10 等对营养不良 CRF 患者有积极作用^[6]。

5.3.2 对症治疗

鼓励患者进行低、中等强度有氧运动。据患者年龄、性别、肿瘤及治疗情况和身体状况来定,循序渐进并适时调整。出现运动限制者慎用运动疗法。哌醋甲酯等中枢兴奋剂仅用于重度 CRF 非老年患者。类固醇皮质激素可短期缓解患者 CRF 症状,提高患者生活质量^[7],用于终末期患者、合并厌食症者、脑或

骨转移疼痛者。

5.4 抑郁焦虑症

采用医院焦虑和抑郁量表(hospital anxiety and depression scale,HADS)和患者健康问卷抑郁自评量表-9(patient health questionnaire-9,PHQ-9)对患者进行评估,再实施药物、心理和物理等综合治疗^[8-9]。认知行为治疗可有效减少癌症患者的焦虑抑郁躯体症状。中重度抑郁焦虑以药物治疗为主,包括抗抑郁药物和苯二氮草类药物。有氧运动和音乐疗法可一定程度改善患者抑郁焦虑躯体症状^[10]。

5.5 治疗 HB

血 D-二聚体水平正常值范围是 <0.5 mg/L,反映纤维蛋白溶解功能,临床用于血栓形成的预判和诊断。肿瘤患者易发纤维蛋白溶解功能亢进,对于患者 D-二聚体增高超过正常值上限 5 倍者或发生重度感染时,需要进行预防性抗凝治疗。低分子肝素、达比加群、利伐沙班等可改善凝血功能、降低静脉血栓栓塞症(venous thrombo embolism,VTE)发生风险。并注意进食膳食纤维和有氧运动;对于长期不能下床活动者,鼓励患者早日下床,辅助患者做被动的功能训练,改善其血液循环。

5.6 癌 痛

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。患者在每次就医时须筛查疼痛^[11],评估应遵循“常规、量化、全面、动态”的原则,药物止痛治疗及非药物治疗。药物治疗遵循五项基本原则^[12]:首选口服给药;按阶梯用药;按时用药;个体化给药;注意具体细节:观察患者疼痛缓解程度和机体反应情况,注意药物联用时的相互作用,及时采取措施,减少药物不良反应。非药物治疗包括介入治疗、放疗、针灸、经皮穴位电刺激等、认知-行为训练以及社会心理支持治疗等。其中,放疗常用于控制骨转移或者肿瘤压迫引起的癌痛,与药物联用可增加止痛疗效。

5.7 发 热

发热时机体基础代谢增强和厌食,热量营养素摄入不足,消耗增加^[13]。感染性发热需积极抗感染治疗,粒细胞减少性发热治疗需及时做好消毒隔离,保持口腔及肛周清洁,应用广谱抗生素控制感染,升白细胞治疗。药物热一旦明确后立即停用,给予物理降温、解热镇痛药处理,严重者给予肾上腺皮质激素

治疗。肿瘤热需积极治疗原发肿瘤,肿瘤控制后肿瘤热会消失,一般以物理降温为主。

5.8 消化道梗阻

5.8.1 食管贲门梗阻

失去手术机会者,局部放疗、食管狭窄扩张、放置食管支架,适当使用糖皮质激素和利多卡因消除水肿。无法咀嚼吞咽者给予管饲喂养甚至肠外营养支持。

5.8.2 应对 MBO

禁食、胃肠减压、灌肠促排便、纠正水电解质和酸碱平衡紊乱、防治感染等基础疗法;依据肠功能状况选择合适营养方式干预改善患者营养;糖皮质激素、甘油果糖消除消化道管壁组织间水肿,推荐中效糖皮质激素;生长抑素类似物如奥曲肽抑制消化道腺体分泌;镇静止吐、止痛;实施抗肿瘤药物治疗并监测不良反应;监测症状体征变化,及时评效并及时调整方案。

5.9 胸腹腔积液及皮下水肿

治疗以缓解症状、改善生活质量为目的。治疗原则是原发病基础上的综合治疗。

5.9.1 胸腹腔积液

控制钠(每日食盐量低于 2 g)和水的摄入量(每日约 1.0~1.5 L)。对于积液定性为渗透液患者,适当联合使用保钾和排钾利尿药,同时浆膜腔内注药。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)参与胸腹腔积液的产生,抗 VEGF 抗体、抗 VEGF 受体抗体、血管内皮抑素等血管抑制剂,均已应用于恶性胸腹腔积液治疗。推荐采用重组人血管内皮抑制素、抗 VEGF 抗体单药腹腔治疗,或重组人血管内皮抑制素、抗 VEGF 抗体或联合顺铂腹腔灌注治疗^[14]。同时注意实施全身性抗肿瘤药物治疗。腹腔用药不建议应用除上述提及的药物以外的药物,也不建议应用腹腔热灌注治疗,避免因结缔组织增生继发肠梗阻发生。

5.9.2 皮下水肿

对于淋巴管受阻引起水肿,尽可能减轻水肿、预防感染,一经诊断积极治疗、维持终生。降低充血的治疗(complete decongestive therapy,CDT)是金标准治疗方法,包括皮肤指甲护理、被动淋巴引流、压力绷带包扎、治疗性锻炼。深静脉肿瘤压迫引起的水肿,治疗原发病是根本。低蛋白血症者静脉补充人体

白蛋白联合利尿, 注意补充蛋白质或氨基酸。深静脉血栓导致的水肿, 需应用抗凝药物治疗。

6 随访评估

针对患者营养状况、症状体征、心理因素、肿瘤负荷行系统评估。

6.1 实验室参数

血常规、肝肾功能、电解质、炎症参数(IL-1、IL-6、CRP)、白蛋白、前白蛋白等, 肠屏障功能(血清内毒素、二胺氧化酶、D-乳酸), 每周检测 1~2 次。

6.2 营养状况及心理状态、肿瘤学评估

人体测量参数、人体成分分析、生活质量评估、体能评估、症状体征评估、心理状态、肿瘤病灶评估。每 4~8 周评估 1 次。定期(至少每 3 个月 1 次)到医院或接受电话随访, 给予建议及调整治疗方案。

总之, 肿瘤患者常伴随蛋白质和葡萄糖代谢异常、癌因性疲乏、高凝状态、抑郁焦虑症、癌症疼痛、发热、消化道梗阻、胸腹腔积液及皮下水肿等肿瘤相关综合征, 加重肿瘤营养不良。应用肿瘤代谢技术及时干预治疗, 进行全面合理的症状管理, 从而改善肿瘤患者的生活质量甚至预后, 是肿瘤营养内科临床不可或缺的组成部分。

参考文献:

- [1] Schmidt ME, Bergbold S, Hermann S, et al. Knowledge, perceptions, and management of cancer-related fatigue: the patients' perspective[J]. Support Care Cancer, 2021, 29(4): 2063–2071.
- [2] 杨洁, 向阳. 高凝状态对妇科恶性肿瘤疾病的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(4): 252–254.
Yang J, Xiang Y. Effect of hypercoagulable state on gynecological malignant tumor[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2022, 38(4): 252–254.
- [3] 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.
Shi HP, Xu HX, Li SY, et al. Five step treatment of malnutrition [J]. Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer, 2015, 2(1): 29–33.
- [4] 李苏宜. 肿瘤患者营养不良的临床管理[J]. 中国临床保健杂志, 2016(2): 113–116.
Li SY. Clinical management of malnutrition in cancer patients[J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2016(2): 113–116.

- [5] Carroll JK, Kohli S, Mustian KM, et al. Pharmacologic treatment of cancer-related fatigue[J]. Oncologist, 2007, 12 (Suppl 1): 43–51.
- [6] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会. 中国肿瘤营养治疗指南 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 36–49, 264–273.
Cancer Nutrition Committee of China Anti-cancer Association, Parenteral and Enteral Nutrition Branch of Chinese Medical Association. Chinese cancer nutrition therapy guideline 2020 [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2020: 36–49, 264–273.
- [7] Begley S, Rose K, O'Connor M. The use of corticosteroids in reducing cancer-related fatigue: assessing the evidence for clinical practice[J]. Int J Palliat Nurs, 2016, 22(1): 5–9.
- [8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: distress management[EB/OL]. [2021–12–07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590149/>.
- [9] 刘晓华, 彭代辉, 王韵, 等. 伴焦虑痛苦特征抑郁症的临床诊治专家共识[J]. 精神医学杂志, 2021, 34(1): 74–78.
Liu XH, Peng DH, Wang Y, et al. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of depression with anxiety and pain characteristics[J]. Journal of Psychiatry, 2021, 34 (1): 74–78.
- [10] Fuller JT, Hartland MC, Maloney LT, et al. Therapeutic effects of aerobic and resistance exercises for cancer survivors: a systematic review of meta-analyses of clinical trials[J]. Br J Sports Med, 2018, 52(20): 1311.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: adult cancer pain[EB/OL]. [2022–02–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390582/>.
- [12] World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents[M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [13] Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response[J]. Science, 2021, 374(6575): 1632–1640.
- [14] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会, 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会. 重组人血管内皮抑制素治疗恶性浆膜腔积液临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(9): 849–856.
Chinese Society of Clinical Oncology Antitumor Drug Safety Management Expert Committee, Chinese Society of Clinical Oncology Vascular Targeted Therapy Expert Committee. Recombinant human endostatin in the treatment of malignant serous effusion clinical application expert consensus[J]. Chinese Clinical Oncology, 2020, 25(9): 849–856.