

癌性机械性肠梗阻内科临床技术路线

杨守梅, 李苏宜

(中国科技大学附属第一医院西区(安徽省肿瘤医院), 安徽 合肥 230031)

摘要: 癌性肠梗阻是晚期腹盆腔恶性肿瘤常见的并发症, 大多数患者由于肿瘤分期晚, 腹腔、腹膜广泛转移, 一般状况差, 营养不良等失去手术机会, 需实行个体化的内科综合治疗。全文着重论述癌性机械性肠梗阻在临床上的内科诊治技术路线, 以期对相关从业者提供有益的借鉴。

关键词: 癌性机械性肠梗阻; 内科; 技术路线

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)04-0276-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.04.B003

Medical Management for Malignant Mechanical Bowel Obstruction

YANG Shou-mei, LI Su-yi

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

Abstract: Malignant bowel obstruction is a common complication of advanced abdominal and pelvic cancers. There is no surgical indications for most patients with malignant bowel obstruction due to the late stage, extensive metastases in the abdominal cavity and peritoneum, poor performance status or malnutrition; therefore, the individualized comprehensive medical management is needed. This paper focuses on the medical diagnosis and treatment for patients with malignant mechanical bowel obstruction, hoping to provide reference for clinical practice.

Subject words: malignant mechanical bowel obstruction; medical; technical route

癌性肠梗阻(malignant bowel obstruction, MBO)是晚期恶性肿瘤常见的并发症^[1]。研究资料显示, 卵巢癌 MBO 的发生率高达 5.5%~42.0%^[2], 结直肠癌 10%~28%^[3], 胃癌 30%~40%。几乎全部的 MBO 患者都会发生营养不良代谢紊乱^[4], 且以重度热量-蛋白质缺乏型营养不良为主, 临床营养科和肿瘤内科的技术方案均无法独立解决这一临床难题。中国科学技术大学附属第一医院将肿瘤内科和临床营养科的临床质量管理体系、临床技术方案和技术岗位融整合一起, 于 2013 年初组建起专业诊治营养不良肿瘤患者的临床团队——肿瘤营养与代谢治疗科。经过十年的理论学习和肿瘤营养内科专科临床实践, 形成了癌性肠梗阻肿瘤内科临床技术路线。

1 适用范围

绝大部分 MBO 患者的肿瘤临床分期较晚、腹

盆腔和腹膜广泛转移, 伴有一般状况差和中重度营养不良, 或大量腹腔积液, 甚至高龄和伴发其他基础疾病, 决定了手术治疗无法实施或疗效不佳。联合肿瘤内科、消化内科和营养科临床技术, 本文推荐“癌性机械性肠梗阻 (malignant mechanical bowel obstruction, MMBO) 内科临床技术流程”的诊断方法及甄选对象, 抗肿瘤药物、营养代谢和减症治疗等实施方案, 以及疗效评估。

2 术语和定义

2.1 癌性肠梗阻

原发性或转移性恶性肿瘤造成的肠道完全性和不完全性肠梗阻, 包括恶性肿瘤占位直接引起 MMBO 和肿瘤相关功能性肠梗阻 (functional intestinal obstruction, FIO)。病史、体格检查和影像学检查存在肠梗阻相关临床证据, 且肠梗阻部位达到或超过 Treitz 韧带。本文探讨范围不包括手术适应证 MMBO、非肿瘤因素导致的机械性肠梗阻和功能性肠梗阻。

通信作者: 李苏宜, E-mail: njlisuyi@sina.com

收稿日期: 2022-11-20; 修回日期: 2022-12-03

2.2 营养状态评估

营养状态评估(nutritional assessment)由筛查性评估和综合性评估组成。采用患者主观整体评估(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)^[5],由患者自我评估和医务人员评估两部分组成。利用病史及体格检查资料,对患者营养状况做出评价,评估营养不良的程度。综合营养评估则是利用病史、体格检查、身体测量指标、生化指标、器械检查结果等资料,所进行的营养综合评价,包括判断患者营养不良及程度,以及患者代谢及功能情况。

2.3 肠内营养和肠外营养支持

肠内营养(enteral nutrition, EN)和肠外营养支持(parenteral nutrition, PN)均为人工营养干预措施。EN以管饲或口服方式给予患者热量及全面的营养素,包括整蛋白型和短肽型肠内制剂、特殊医学配方食品、匀浆膳食和普通食物。EN需要患者至少尚存部分胃肠道功能,符合生理、给予方便、费用低廉,有助于维持肠黏膜结构功能完整性。PN是静脉途径输入能量和营养素的支持方法,用于胃肠道功能部分或完全丧失的患者。遵循“全面、均衡、足量却不过量”原则,输入热量和全部营养物质。

2.4 抗肿瘤药物治疗

对于MMBO患者,有效的抗肿瘤药物治疗(anti-cancer medication)是成功“疏通”肠道的前提条件。抗肿瘤药物治疗方法包括化疗、免疫检查点抑制剂治疗、分子靶向药物治疗和内分泌药物治疗等。需兼顾患者耐受性、保证药物剂量间的平衡,在人工营养干预保驾下,基于循证医学证据的探索性应用抗肿瘤药物治疗。

2.5 热量-蛋白质缺乏型营养不良

热量-蛋白质缺乏型营养不良(heat-protein-deficient malnutrition, HPM)是指MMBO致患者机体能量-蛋白质摄入不足甚至缺如和/或消耗增加,发生能量-氮量缺乏为主,伴或不伴及其他营养素代谢紊乱的营养不良类型发生。

3 MBO 发病机制

MMBO包括:肠腔外占位:原发肿瘤、肠系膜和网膜继发肿瘤、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^[6]。FIO是由于肿瘤浸润肠系膜神经和/或腹腔、肠道神经丛,以及副肿瘤综合征导致肠蠕动障碍、肠梗阻。

手术、放疗及腹腔灌注化疗后肠粘连、神经毒性化疗、低钾血症、体弱患者粪便嵌塞、阿片类药物相关的肠功能障碍、肠系膜血栓形成等非癌性因素也可能诱发或加重MBO。

4 目的、适用对象

4.1 目的

控制MBO症状,维持水电解质酸碱平衡,改善和纠正营养不良状态;维护患者肠屏障功能,控制感染,提高患者生活质量,同时尽可能地延长患者生存期。

4.2 适应证

肿瘤临床分期晚(腹腔、腹膜广泛转移、癌性腹腔积液)、一般状况差和营养不良的MMBO患者。包括高龄MMBO患者,不包括FIO患者。

5 治疗方法及其机制

正确的MBO诊断包括评价患者生命体征等一般状况、分析肿瘤相关因素及梗阻状况、明确营养代谢状态三方面。再实施综合性药物治疗:营养支持及调理治疗、肠梗阻内科处理措施、基于循证医学证据的个体化抗肿瘤药物治疗和减症治疗,驱除体内肿瘤负荷以解除肠道梗阻,修复和维护全身营养代谢紊乱状态,并进行疗效评价(包括随访)。

MBO可发生在小肠和大肠,尤以小肠更为常见,且以多个肠段梗阻居多。MBO致肠内容物在肠道内通过受阻,梗阻上段肠管持续不协调蠕动加重梗阻近端肠道扩张、肠腔内压增高,肠壁静脉回流障碍,毛细血管及小静脉淤血,肠壁充血水肿,产生炎症介质反应,继而出现肠壁动脉血运受阻,动脉内血栓形成,肠壁坏死、穿孔。局部炎性反应致肿瘤水肿,瘤体增大。人体消化道外分泌腺每天分泌入肠腔液体总量约8 000 mL,生理状态下,分泌和吸收处于平衡状态。MMBO发生后肠腔内液体在梗阻部位积聚,致梗阻近段肠腔扩张。分泌物积聚进一步刺激肠

液分泌,近口端肠腔扩张,水电解质吸收能力下降。由于肠壁表面积增大,肠腔液体分泌量增加。液体大量积聚肠管,导致呕吐及不能进食进水,出现水电解质平衡紊乱和酸碱失衡,循环血容量减少;肠道细菌异常繁殖和肠道菌群移位,细菌毒素入血,出现菌血症和毒血症,甚至休克和多器官功能衰竭。患者出现腹痛、腹胀、恶心、呕吐、肛门停止排气排便,发生重度营养不良代谢紊乱。

内科治疗包括:禁食及胃肠减压、纠正水/电解质和酸碱平衡的紊乱、防治感染等基础疗法;人工营养干预改善患者营养状态;消除消化道管壁组织间水肿;抑制消化道腺体分泌;积极审慎应用抗肿瘤药物治疗原发病和监控治疗相关不良反应;镇静止吐、镇痛;严密观测症状及体征的变化,及时评价疗效并实施调整方案。

6 治疗内容及实施方案

6.1 诊断与评估

患者入院之始行一般状况、肿瘤相关因素及梗阻状况、营养代谢紊乱状况三方面诊断。据患者肿瘤病史、抗肿瘤治疗史、临床表现和影像学资料做出MMBO诊断。需要行ECOG评分、预后评估。

6.1.1 临床表现

MMBO呈亚急性进程,患者出现间歇性腹部绞痛和腹胀、恶心、呕吐,甚至肛门停止排气排便。近口端MBO患者呕吐物多呈水状、黏液状或胆汁状、无异味。远口端MMBO患者呕吐物颜色深,并有恶臭气味。部分性MMBO因肠内容物细菌液化而出现液体粪便。脐周绞痛且剧烈和频繁出现者,提示小肠梗阻。结肠梗阻者绞痛间隔较长,且多在腹部四周。肠扩张和肿瘤浸润致持续性腹痛。体检见腹部膨隆、见肠型及蠕动波,腹部压痛,叩诊呈鼓音,移动性浊音阳性,肠鸣音活跃,闻及气过水声或振水音。患者常伴贫血、低蛋白血症、恶液质、腹腔积液等。

6.1.2 影像学检查

MMBO梗阻段肠管扩张、液体和气体滞留,梗阻近端出现气-液平面。X线腹部平片,初步判断梗阻部位、程度,肠腔内积液积气情况;腹部CT扫描为首选影像检查方法,可了解梗阻部位、程度、肿瘤部位及范围。胃肠造影不作为常规方法,仅用于排

除药物引起的肠功能障碍等肠动力障碍,或用于不完全梗阻者确定梗阻部位以及梗阻程度。磁共振对肿瘤范围及梗阻程度的诊断灵敏度和特异度更佳,与CT相比诊断MBO更具优势^[7]。

6.1.3 营养代谢评估

对MMBO患者实施膳食调查、人体学测量、能量需求估算和营养评估量等。采用PG-SGA法行营养状态的定性和定量评估,以PG-SGA ≥ 4 分作为诊断营养不良截点值。完成血常规、肝肾功能、血清电解质、血糖,血TNF- α 、IL-1、IL-6、CRP炎症因子水平以及糖皮质激素、胰岛素激素血液水平检测,前白蛋白、白蛋白血液水平和血乳酸、血清二胺氧化酶、D-乳酸等肠黏膜屏障功能检测。以及人体成分分析检测和基础能量代谢检测。

6.2 MMBO 内科治疗

6.2.1 基础治疗

①通过禁食、鼻胃管/肠梗阻导管胃肠减压、灌肠、导泻,迅速地降低胃肠压力,缓解梗阻症状。开塞露灌肠促肠道排空并减轻肠壁水肿,不全性MMBO患者口服乳果糖促肠道排空。②纠正、维持水电解质和酸碱平衡。MMBO患者因呕吐和不能进食进水而存在水、电解质、酸碱平衡失调。

6.2.2 营养支持与代谢治疗

MMBO患者多存在中重度营养不良,营养支持方法需依据患者的胃肠道功能状态,选择TPN或PEN联合PPN支持。TPN是完全性肠梗阻患者唯一能量营养来源^[8],一旦肠功能开始恢复,尽早予以EN。对于存在严重营养不良的患者,TPN期间注意监测电解质及补充微量元素,注意有无低磷、低镁血症,避免再喂养综合征的发生。人工营养干预可以改善患者的营养状态,纠正或者防止因不能进食导致的营养不良及全身代谢紊乱状况,尽早地给予积极有效的抗肿瘤治疗,从根本上减轻或解决MBO,继而将肠外营养转为肠内营养治疗,甚至自主进食。

口服营养补充(oral nutritional supplement, ONS)推荐使用全营养素联合乳清蛋白、益生菌、膳食纤维。代谢调节治疗常用 ω -3多不饱和脂肪酸^[9]、支链氨基酸、烟酰胺、谷氨酰胺、胰岛素、糖皮质激素、孕激素、沙利度胺等。谷氨酰胺是肠黏膜上皮细胞等的主要能量来源,维持肠屏障功能有重要作用,MMBO患者恢复之始推荐常规使用^[10]。其他代谢调节剂依

据患者情况予以联合使用。

6.2.3 减轻肠壁水肿

临床多采用糖皮质激素、甘油果糖注射液,有时也会使用利尿剂、白蛋白、血浆或代血浆等。糖皮质激素具有强大抗炎作用,减轻肿瘤及肠壁周围组织水肿及止吐作用^[11-12]。临床多采用中效皮质醇激素,以中等剂量的甲强龙为主,既可避免水钠潴留及感染风险,又可避免作用时间短的缺陷。甘油果糖通过渗透压差的原理来降低局部肠壁水肿,同时可为患者提供能量。白蛋白、血浆或代血浆增加胶体渗透压,联合使用利尿剂及脱水药,排出组织间多余水分。

6.2.4 减少肠道分泌

①生长抑素类似物对胃肠道外分泌有广泛的抑制作用^[13],增加电解质和水的吸收,抑制多种胃肠、胰腺激素分泌,减少肠腔容量,抑制肠道蠕动,减少内脏和门静脉血流,减轻肠壁血管充血,对神经内分泌肿瘤生长有抑制作用,其被推荐用于治疗 MBO 已 20 余年^[14]。②抗胆碱能药可以减少胃肠道分泌物、积液、呕吐。抗胆碱能药物结合的毒蕈碱受体在肌间和黏膜下神经丛肠神经元。

6.2.5 腹痛的处理

MMBO 患者有两种类型的腹痛:持续性腹痛和阵发性腹部绞痛。不同类型的腹痛处理方法不同,强阿片类止痛药如吗啡、羟考酮、芬太尼用于缓解持续的腹痛^[15],剂量滴定达完全止痛,患者有恶心、呕吐可通过皮下、静脉、舌下和透皮贴剂给药。腹部绞痛选择东莨菪碱药物。

6.2.6 止吐

甲氧氯普胺可能加剧腹部绞痛、恶心和呕吐,MMBO 治疗不推荐使用。吩噻嗪类药物减少恶心和呕吐^[16]。氯丙嗪、丙氯拉嗪、异丙嗪均可治疗 MBO 的恶心呕吐^[17]。氟哌啶醇、丁酰苯类选择性多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,具有弱的抗胆碱能活性。在低剂量时产生镇静比吩噻嗪类弱,是恶心和谵妄患者的理想药物。奥氮平系非典型抗精神病药,可拮抗启动呕吐的多种神经递质受体,常规止吐药无效时可使用。

6.2.7 维护肠屏障,防治感染

肠梗阻发生后,肠道的机械屏障、化学屏障、生物屏障及免疫屏障均遭到破坏,肠道菌群发生横向和纵向移位^[18]。患者残存部分肠功能,应用肠内营养有利于肠屏障维护。而完全性 MMBO 患者,静脉应

用革兰氏阴性菌和厌氧菌抗菌素^[19]。

6.2.8 抗肿瘤药物治疗

MMBO 系肿瘤浸润引起,且发生肠梗阻的位点同时存在多处,需要用抗肿瘤药物治疗病灶的方式来疏通梗阻,这是成功疏通肠道的前提条件^[20]。因患者体质差,抗肿瘤药物治疗耐受性差,治疗方案的选择应审慎,兼顾患者耐受性和疗效间的平衡,达到“低毒高效”的“治疗境界”^[21]。对于推测肿瘤抗肿瘤药物治疗敏感性存在的患者,积极审慎应用包括化疗、分子靶向药物、免疫检查点抑制剂和内分泌药物等抗肿瘤药物。由于低分化肿瘤组织一线化疗疏通梗阻肠道的概率较大,选择细胞周期特异性化疗药物和时相依赖主要方式,可单药或联合两种细胞周期特异性化疗药物。对于中度分化的肿瘤组织,尽量联合应用免疫检查点抑制剂和/或分子靶向药物。随着肿瘤负荷的减少和肿瘤组织代谢活跃状态的弱化,可采用联合细胞周期特异性化疗药物和非特异性化疗药物的联合化疗,或联合其他非化疗的抗肿瘤药物^[22]。值得注意的是,对 MMBO 的患者使用抗血管生成药物需谨慎,有增加肠穿孔的风险。对于感染使用抗生素的 MBO 患者,免疫治疗疗效将受影响。

7 疗效评价与随访

完成药物治疗计划后,行肠梗阻相关症状、水电解质、酸碱平衡、营养状态评估、进食能力、肠屏障、肿瘤病灶的影像学评估以及各重要脏器功能评估。

做好随访计划,定期随访和做好肠梗阻缓解后膳食指导工作。明确返回医院复查的日期和项目,后者应包括肿瘤疾病情况和营养状况两个方面。①密切观察肛门排便排气、腹痛腹胀、恶心呕吐等症状和体征;②每周检测 1 次电解质和炎症因子血液水平,肝和肾功能以及三大常规;③每两个治疗周期行 1 次肿瘤病灶的影像学全面评估;④每周 1 次营养代谢状态评估和肿瘤标志物检测;⑤每月 1 次电话随访或返院复诊,评估无进展生存期(progression-free survival,PFS)、总生存期(overall survival,OS)。

8 小结

MMBO 是晚期腹盆腔恶性肿瘤常见的并发症,

大多患者由于肿瘤分期晚,腹腔、腹膜广泛转移、一般状况差、营养不良等失去手术机会,需实行个体化的综合诊治。综合评估包括患者一般状况、肿瘤及梗阻状况、营养代谢状态三方面。综合内科治疗包括营养支持及代谢调理治疗、肠梗阻内科处理措施、基于循证医学证据的个体化抗肿瘤药物治疗和减症治疗,驱除体内肿瘤负荷以解除肠道梗阻、修复和维护全身营养代谢紊乱状态,期间应严密观察症状体征变化、监测实验室指标、及时疗效评价并调整治疗方案。

参考文献:

- [1] Tuca A, Guell E, Martinez-Losada E, et al. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution[J]. *Cancer Manag Res*, 2012, 4: 159-169.
- [2] Mooney SJ, Winner M, Hershman DL, et al. Bowel obstruction in elderly ovarian cancer patients: a population-based study[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1): 107-112.
- [3] Winner M, Mooney SJ, Hershman DL, et al. Incidence and predictors of bowel obstruction in elderly patients with stage IV colon cancer: a population-based cohort study[J]. *JAMA Surg*, 2013, 148(8): 715-722.
- [4] Bozzetti F. Survival of the starving cancer patient: a food for thought for oncologists [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(10): 2119-2126.
- [5] Song CH, Cao JJ, Zhang F, et al. Nutritional risk assessment by scored patient-generated subjective global assessment associated with demographic characteristics in 23,904 common malignant tumors patients[J]. *Nutr Cancer*, 2019, 71(1): 1-11.
- [6] Davis M, Hui D, Davies A, et al. Medical management of malignant bowel obstruction in patients with advanced cancer: 2021 MASCC guideline update [J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(12): 1-8.
- [7] Beall DP, Fortman BJ, Lawler BC, et al. Imaging bowel obstruction: a comparison between fast magnetic resonance imaging and helical computed tomography[J]. *Clin Radiol*, 2002, 57(8): 719-724.
- [8] Bozzetti F. The role of parenteral nutrition in patients with malignant bowel obstruction[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(12): 4393-4399.
- [9] 李世伟, 马怀幸, 李苏宜. ω -3 多不饱和脂肪酸治疗癌性恶病质系统评价及荟萃分析 [J]. *肠外与肠内营养*, 2017, 24(1): 28-32.
Li SW, Ma HX, Li SY. Review and meta-analysis of the ω -3 polyunsaturated fatty acid for cancer cachexia treatment[J]. *Parenteral & Enteral Nutrition*, 2017, 24(1): 28-32.
- [10] 马怀幸. 肿瘤营养不良的内科治疗原理和原则[J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24(9): 849-855.
Ma HX. Rationale and principle of medical treatment of cancer malnutrition[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2018, 24(9): 849-855.
- [11] Takaaki M, Takeuchi M, Tatsuya M, et al. Practice patterns of medications for patients with malignant bowel obstruction using a nationwide claims database and the association between treatment outcomes and concomitant use of H-2-blockers/proton pump inhibitors and corticosteroids with octreotide[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2018, 55(2): 413-419.
- [12] Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 2000(2): CD001219.
- [13] Laval G, Rousselot H, Toussaint-Martel S, et al. SALTO: a randomized, multicenter study assessing octreotide LAR in inoperable bowel obstruction[J]. *Bull Cancer*, 2012, 99(2): 1-9.
- [14] Mariani P, Blumberg JL, Landau A, et al. Symptomatic treatment with lanreotide microparticles in inoperable bowel obstruction resulting from peritoneal carcinomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 68(6): 437-438.
- [15] Ripamonti CI, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(8): 1105-1115.
- [16] Glare P, Pereira L G, Kristjanson LJ, et al. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer [J]. *Support Care Cancer*, 2004, 12(6): 432-440.
- [17] Henson LA, Maddocks M, Evans C, et al. Palliative care and the management of common distressing symptoms in advanced cancer: pain, breathlessness, nausea and vomiting, and fatigue[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(9): 905-914.
- [18] Sen V, Uluca U, Ece A, et al. Role of Ankaferd on bacterial translocation and inflammatory response in an experimental rat model of intestinal obstruction [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(9): 2677-2686.
- [19] Huang XY, Xue J, Gao M, et al. Medical management of inoperable malignant bowel obstruction [J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(9): 1134-1145.
- [20] 李苏宜, 石汉平. 恶性肠梗阻诊断治疗的临床路径[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2014, 3(1): 27-30.
Li SY, Shi HP. Clinical pathway of diagnosis and treatment of malignant intestinal obstruction [J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2014, 3(1): 33-36.
- [21] Yang SM, Li SW, Li SY, et al. Metronomic chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for inoperable malignant bowel obstruction because of peritoneal dissemination from gastric cancer[J]. *Curr Oncol*, 2016, 23(3): e248-e252.
- [22] 李苏宜. 营养不良肿瘤患者抗肿瘤药物治疗临床建议路径[J]. *肿瘤学杂志*, 2022, 28(12): 988-990.
Li SY. Recommendation on clinical pathway for antitumor drug therapy in patients with malnutrition[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2022, 28(12): 988-990.