

- geted therapy for esophageal cancer [J]. World Journal of Chinese Digestion 2012 20(35):3499-3504. [殷咏梅,周越,邵永丰. 食管癌分子靶向治疗临床研究的新进展[J]. 世界华人消化杂志 2012 20(35):3499-3504.]
- [16] Scott KL, Kabbarah O, Liang MC, et al. GOLPH3 modulates mTOR signalling and rapamycin sensitivity in cancer [J]. Nature 2009 (459):1085.
- [17] Wang JH, Chen XT, Wen ZS, et al. High expression of GOLPH3 in esophageal squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis [J]. Plos One 2012 7(10):e45622.
- [18] Wang JH, Yuan LJ, Liang RX, et al. GOLPH3 promotes cell proliferation and tumorigenicity in esophageal squamous cell carcinoma via mTOR and Wnt/ β -catenin signal activation [J]. Molecular Medicine Reports 2017 16(5):7138.
- [19] Wang Q, Wang X, Zhang CB. Lentivirus mediated GOLPH3 shRNA inhibits growth and metastasis of esophageal squamous cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev 2013 14(9):5391-5396.
- [20] Li Mengyan, WANG Hui, MA Yuqing. Expression and significance of CtBP1 and CyclinD1 in esophageal squamous cell carcinoma tissues of Kazak and han nationalities in Xinjiang [J]. Journal of Xinjiang Medical University 2016 39(1):21-27. [李梦妍,王慧,马遇庆. 新疆哈萨克族及汉族食管鳞状细胞癌组织中 CtBP1、CyclinD1 的表达及意义 [J]. 新疆医科大学学报 2016, 39(1):21-27.]
- (编校: 闫沛)

❖ 消化 · 泌尿系肿瘤 ❖

口服营养补充剂对胃癌患者辅助化疗期间营养状况及化疗相关毒副反应耐受性的影响

关欣¹ 杜成² 郑振东²

Effect of oral nutritional supplements on nutritional status and tolerance of chemotherapy – related side effects during adjuvant chemotherapy in gastric cancer patients

Guan Xin¹, Du Cheng², Zheng Zhendong²

¹Postgraduate Training Base of the General Hospital of the Northern Theater of the Chinese People's Liberation Army of Jinzhou Medical University Liaoning Shenyang 110084 China; ²Department of Oncology the General Hospital of the Northern Theater of the Chinese People's Liberation Army Liaoning Shenyang 110084 China.

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of oral supplements on nutritional status and chemotherapy – related side effects during adjuvant chemotherapy in gastric cancer patients. **Methods:** 59 patients with adjuvant chemotherapy for gastric cancer admitted to the Northern Theater of the Chinese People's Liberation Army from January 2017 to December 2017 were retrospectively analysed. 28 patients received routine nutrition education and Oral nutritional supplementation (ONS) from the time of admission and continued to more than 4 cycles of chemotherapy as the ONS group. 31 patients only received regular nutritional diet education as a control group. The nutritional status and the severity of chemotherapy – related adverse reactions were compared between the two groups before chemotherapy and after 4 cycles of chemotherapy. **Results:** There were no significant differences in basic information, PG – SGA score, body mass index (BMI) and serum albumin (ALB) levels between the two groups before chemotherapy ($P > 0.05$). After 4 cycles of chemotherapy the PG – SGA score (12.61 ± 1.93) was lower in the ONS group than control group (14.84 ± 2.21) ($P < 0.05$). The body mass index BMI (22.32 ± 3.06) kg/m² in the ONS group was higher than control group (20.49 ± 2.91) kg/m² ($P < 0.05$). The serum albumin (35.36 ± 3.89) g/L was higher in the ONS group than in the control group (31.32 ± 3.03) g/L ($P < 0.05$). The chemotherapy – related bone marrow suppression and severity of gastrointestinal adverse reactions in the ONS group were lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** ONS can improve the malnutrition status effectively during adjuvant chemotherapy in gastric cancer

【收稿日期】 2019 – 07 – 19

【修回日期】 2019 – 10 – 31

【基金项目】 辽宁省自然科学基金计划重点项目(编号: 20170540966)

【作者单位】 ¹锦州医科大学中国人民解放军北部战区总医院研究生规培基地 辽宁 沈阳 110084

²中国人民解放军北部战区总医院肿瘤科 辽宁 沈阳 110084

【作者简介】 关欣(1990 –),女,辽宁本溪人,医师,研究方向:肿瘤内科。E – mail: 1254487281@qq.com

【通讯作者】 郑振东(1976 –),男,辽宁沈阳人,副主任医师,研究方向:消化道、乳腺、肺肿瘤的研究。E – mail: mylonzzdong@163.com

patients and reduce the severity of chemotherapy side effects. ONS also can increase the tolerance of chemotherapy side effects.

【Key words】adjuvant chemotherapy, ONS, nutritional assessment, adverse chemotherapy reaction

Modern Oncology 2020, 28(14): 2439–2442

【摘要】目的: 探讨服用口服营养补充剂对胃癌术后患者辅助化疗期间营养状况及化疗相关毒副反应耐受性的影响。方法: 回顾性分析中国人民解放军北部战区总医院肿瘤科 2017 年 1 月–2017 年 12 月收治的胃癌术后首次接受辅助化疗的 59 名患者, 其中 28 名患者自入院起即接受常规营养教育和口服肠内营养补充 (ONS) 且持续至化疗 4 周期以上作为 ONS 组, 31 名患者仅接受常规营养饮食教育作为对照组。比较两组患者化疗前及 4 周期化疗后的营养状况及化疗相关不良反应严重程度。结果: 两组患者化疗前一般情况、PG–SGA 评分、体重指数 (BMI)、血清白蛋白 (ALB) 水平无明显统计学差异 ($P>0.05$)。经过 4 周期化疗后, ONS 组患者 PG–SGA 评分 (12.61 ± 1.93) 低于对照组 (14.84 ± 2.21) ($P<0.05$); ONS 组患者体重指数 BMI (22.32 ± 3.06) kg/m^2 高于对照组患者 (20.49 ± 2.91) kg/m^2 ($P<0.05$); ONS 组患者血清白蛋白 (35.36 ± 3.89) g/L 高于对照组 (31.32 ± 3.03) g/L ($P<0.05$); **ONS 组化疗相关骨髓抑制及消化道不良反应严重程度低于对照组 ($P<0.05$)**。结论: 口服营养补充剂可以有效改善胃癌术后患者辅助化疗期间的营养不良状态, 降低化疗毒副反应严重程度, 增加化疗毒副反应的耐受性。

【关键词】胃癌; 辅助化疗; 口服营养补充; 营养评估; 化疗不良反应

【中图分类号】R735.2

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.14.016

【文章编号】1672-4992-(2020)14-2439-04

据 2018 年全球癌症统计, 胃癌预估死亡率为 8.2%, 占全球癌症死亡率的第二位^[1]。我国是胃癌的高发地区。目前手术仍然是治愈早期胃癌的有效方法, 而对于中晚期胃癌患者需要通过扩大淋巴结清扫及围手术期化疗和辅助放疗提高患者的总生存^[2]。由于手术对消化道功能造成的巨大影响, 术后患者均会出现不同程度的营养不良^[3]。同时由于化疗的不良影响, 尤其是含铂类药物, 患者的营养状况常急剧下降, 这可能使患者对化疗药物的耐受性降低^[4], 被迫减少药量, 降低治疗效果、增加住院天数, 甚至导致化疗终止。有研究指出规范合理的营养支持可以延长肿瘤患者的生存时间。对于营养支持的方式, 首选经口营养补充 (oral nutritional supplements, ONS)。ONS 是一种有效的营养支持方式, 是指除正常食物以外, 用特殊医学用途 (配方) 食品以经口摄入的方式补充日常饮食不足的营养支持方式^[5]。可以加强食物中的蛋白质、碳水化合物、脂肪、矿物质和维生素等营养素含量, 提供均衡的营养素以满足机体对营养物质的需求^[6]。该方式有助于营养物质的消化与吸收, 促进胃肠道功能的恢复。本研究回顾性分析了肠内营养补充剂对消化道患者术后化疗期间的营养状况及化疗相关毒副反应的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析中国人民解放军北部战区总医院肿瘤科 2017 年 1 月–2017 年 12 月收治的初治胃腺癌术后接受辅助化疗的患者共 92 例, 符合纳入标准的患者共 59 例。

纳入标准: 所有选取的患者均为术后恢复良好, 化疗 4 周期内无复发转移病灶, 生存期 >3 个月, 病理诊断为胃腺癌, 临床病理分期 II_a – III_b 期, 年龄 18–75 岁。患者自入院起仅接受常规营养饮食教育未补充 ONS 作为对照组, 共 31 例; 患者自入院起即接受常规营养教育并开始服用雀巢“佳膳”优选全营养配方粉且持续至化疗 4 周期以上作为 ONS 组, 共 28 例。所有选取的患者营养评估及随访信息相对完善。

排除标准: 存在干扰营养状况的严重疾病 (肝硬化、慢性阻塞性肺病、慢性肾功能障碍、肠梗阻、中风或其他神经疾病); 化疗未持续 4 周期及以上或更改化疗方案; 化疗 4 周期内疾病复发; 曾服用 ONS 但未持续应用至化疗 4 周期。

分组: ONS 组 28 例, 其中男性 21 例, 女性 7 例, 年龄 35–75 岁, 中位年龄 58 岁; 对照组 31 例, 其中男性 20 例, 女性 11 例, 年龄 35–75 岁, 中位年龄 60 岁。

1.2 治疗方案

纳入的患者均为应用 XELOX 方案, 具体: 奥沙利铂 $130 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ d}_1$; 卡培他滨 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每日 2 次 d_{1-14} , 21 天为一周期。所选患者化疗期间均应用止吐、保肝等预防不良反应的药物。

1.3 评估指标

1.3.1 营养评估 评估 4 周期化疗前后的患者的营养状况, 采用患者主观整体评估 (patient-generated subjective global assessment, PG–SGA)^[7] 评估患者的营养状态。该评分由患者自我评估部分及医务人员评估部分组成。患者自我评估表包括: 体质量、进食情况、症状、活动和身体功能。医务人员评估表包括: 疾病、应激状态、体格检查。总分范围 0–35 分, 得分越高表明营养状况越差。根据综合评价将结果分为 4 级, A 级表示营养良好 (0–1 分); B 级表示可疑或中度营养不良 (2–8 分); C 级表示重度营养不良 (≥ 9 分)。世界卫生组织认为 0–1 分无需干预, 常规定期进行营养状况评分; 2–3 分由营养师、护士或临床医生对患者及家属进行教育指导, 并针对症状和实验室检查进行恰当的干预; ≥ 4 分, 患者存在营养不良, 需要进行营养支持; 4–8 分需要营养干预及针对症状的支持治疗; ≥ 9 分迫切需要改善症状的治疗措施和恰当的营养。

1.3.2 营养指标 体重指数 (BMI) = 体重 (kg) / 身高 (m) 的平方, 根据世界卫生组织对体重指数的国际分类标准, 体重指数被划分为低体重指数 ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$), 正常体重指数 ($18.5 \text{ kg}/\text{m}^2 \leq \text{BMI} \leq 24.99 \text{ kg}/\text{m}^2$), 过重 ($25 \text{ kg}/\text{m}^2 \leq \text{BMI} \leq 29.99 \text{ kg}/\text{m}^2$) 和肥胖 ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$)。血清白蛋白

白、血清白蛋白水平是判断恶性肿瘤患者营养不良、肿瘤恶病质的可靠指标。正常范围(成人)为:40~55 g/L。临床上将 ALB < 25 g/L 定义为低白蛋白血症^[8]。

1.3.3 化疗不良反应 按常见不良反应事件评价标准(NCI CTC 4.0 版)记录化疗后不良反应,包括消化道不良反应、骨髓毒性、神经毒性。可根据以下标准判断:Ⅰ度(轻度):不影响正常的日常活动,无需治疗;Ⅱ度(中度):通常有症状但不足以减少或影响正常的日常活动,一般需要药物或其他干预治疗;Ⅲ度(严重):不能工作或进行正常的日常活动,需要住院积极治疗;Ⅳ度(危及生命):出现严重反应以至于危及生命;Ⅴ度(死亡):致死或死亡。不良反应的处理方法遵照 NCCN 指南,无特殊干预。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

化疗前两组患者在性别、年龄、肿瘤分期等各方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在 PG-SGA、BMI、血清白蛋白等相关营养状态比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 化疗前两组一般资料及营养状况比较

Tab. 1 Comparison of general data and nutritional status between the two groups before chemotherapy

	ONS group ($n=28$)	Control group ($n=31$)	t/χ^2	P
Age($\bar{x} \pm s$ years)	62.07 ± 8.96	61.81 ± 9.03	0.225	0.823
Gender			0.763	0.382
Male	21	20		
Female	7	11		
TNM staging			0.122	0.941
Ⅰ	1	1		
Ⅱ	7	9		
Ⅲ	20	21		
Surgical site			0.093	0.96
Proximal stomach	6	7		
Distal stomach	19	20		
Whole stomach	3	4		
PG-SGA($\bar{x} \pm s$)	10.64 ± 2.11	10.13 ± 2.11	0.930	0.350
BMI($\bar{x} \pm s$ kg/m ²)	20.96 ± 3.64	21.07 ± 3.65	0.120	0.940
Serum albumin ($\bar{x} \pm s$ g/L)	34.82 ± 4.41	35.23 ± 5.05	0.330	0.750

2.2 化疗 4 周期后营养指标变化

化疗前两组患者 PG-SGA、BMI、血清白蛋白对比差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 1)。第 4 次化疗结束后 ONS 组 PG-SGA 总体评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ONS 组患者 BMI、血清白蛋白指标高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 2)。

2.3 化疗相关不良反应

化疗相关不良反应主要评价了化疗 4 周期后骨髓抑制(红细胞、白细胞、血小板)、消化道反应(恶心、呕吐、便秘、腹泻)、神经毒性(外周神经感觉异常)。经过统计 ONS 组患

者骨髓抑制及消化道反应轻于对照组,比较有统计学差异($P < 0.05$)。两组患者神经毒性表现未见明显差异,无统计学意义($P > 0.05$) (见表 3)。

表 2 化疗 4 周期后两组营养状况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of nutritional status between the two groups after 4 cycles of chemotherapy ($\bar{x} \pm s$)

	ONS group	Control group	t/χ^2	P
PG-SGA	12.61 ± 1.93	14.84 ± 2.21	4.110	0.000
BMI(kg/m ²)	22.32 ± 3.06	20.49 ± 2.91	2.343	0.023
Serum albumin(g/L)	35.36 ± 3.89	31.32 ± 3.03	4.470	0.000

表 3 化疗相关不良反应比较

Tab. 3 Comparison of chemotherapy-related adverse reactions

Adverse reactions	ONS group ($n=28$)	Control group ($n=31$)	χ^2	P
Hematotoxicity			5.191	0.023
Ⅰ	16	8		
Ⅱ	9	16		
Ⅲ	3	7		
Gastrointestinal toxicity			5.111	0.024
Ⅰ	17	9		
Ⅱ	8	15		
Ⅲ	3	7		
Neurotoxicity			0.881	0.348
Ⅰ	15	13		
Ⅱ	12	16		
Ⅲ	1	2		

3 讨论

胃癌术后辅助化疗能够有效延长胃癌患者的无病生存期(DSF),避免或减少恶性肿瘤的转移和复发。然而由于消化道手术本身对消化系统造成的巨大影响,以及术前肿瘤细胞的高代谢率和营养物质消耗使得大多数患者在治疗前营养和身体状况已经不佳^[9],而基于铂类的化疗方案又具有强烈的细胞毒性,其可刺激消化道产生大量血清素(5-HT)并作用于肠受体以激活迷走神经传导系统,激活呕吐中心,从而发生恶心、呕吐和其他胃肠道反应,并导致胃肠道黏膜损伤,最终降低消化功能和食物摄入,尤其是胃肠道恶性肿瘤患者,可能发生胃轻瘫加重营养不良^[10]。经过反复化疗,营养不良的癌症患者会出现血浆蛋白质减少、免疫力和化疗耐受性降低,影响化疗的疗效,甚至有可能导致化疗终止^[11]。因此在消化道肿瘤患者中积极预防营养不良的发生尤为重要。

营养不良被定义为能量、蛋白质和其他特定营养素缺乏的状态,对临床结果有负面影响,可导致住院时间延长、死亡率增加^[12]。肿瘤患者营养不良的治疗方法主要为营养补充,包括肠内营养(EN)和肠外营养(PN)。PN 经静脉输注营养剂,价格较高,易发生导管感染、肠道菌群失调和肝损害等风险。EN 符合食物代谢过程,可通过口服、鼻饲和胃肠造口等多种途径给予,并发症少且轻,价格相对较低,临床工作中消化功能正常的患者首选肠外营养补充纠正营养不良。

胃癌术后的患者消化道功能处于恢复期,有研究表明 ONS 可以有效控制术后患者体重下降,促进胃肠功能的恢复,减少术后并发症^[13]。另有报道证实 ONS 能改善肿瘤患者的营养状态,提高肿瘤患者放化疗等治疗的耐受性,甚至延长肿瘤患者的生存期,改善生活质量^[14-16]。

在这项回顾分析中,ONS 组患者均使用了雀巢肠内全营养粉。这种配方含有必需的营养素,包括膳食纤维、蛋白质、矿物质和维生素以及大量的能量,容易被消化道吸收仅有少量残留物,有益于化疗患者消化道黏膜损伤的恢复。两组患者在经过四个疗程化疗后,ONS 组患者的营养状况明显优于对照组,BMI 及血清白蛋白较对照组增高;PG-SCA 评分显示营养不良程度较对照组低;骨髓抑制及消化道毒副反应严重程度同样低于对照组。这些结果表明,ONS 可有效改善胃癌术后辅助化疗期间患者的营养不良,降低了化疗相关骨髓抑制及消化道毒副反应的严重程度,保证了患者化疗剂量与周期。本次回顾性分析两组患神经毒性发生率及严重程度无明显统计学差异,这一方面可能与奥沙利铂特异性的神经毒有关,另一方面可能与本次回顾样本量较小,时间较短有关。

综上所述,ONS 能够改善胃癌患者术后辅助化疗期间营养状态,增强患者对化疗毒副反应的耐受性。为后续治疗提供良好的基础,从而有可能延长患者预期寿命。

【参考文献】

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424.
- [2] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2012, 379(9813): 315-321.
- [3] Eom BW, Kim J, Kim DH, et al. Recovery of food intake after gastrectomy for gastric cancer: Based on a large-scale gastric cancer cohort [J]. Dig Surg, 2018, 35(3): 220-229.
- [4] ZHANG Di, ZHANG Li, LU Hongwei, et al. Effects of enteral nutrition support on nutritional and chemotherapy tolerance in patients with advanced gastric cancer after operation [J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2018, 2(28): 122-126. [张迪, 张立, 陆宏伟, 等. 肠内营养支持对进展期胃癌术后营养及化疗耐受性的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(28): 122-126.]
- [5] SHI Hanping, CAO Weixin, JIANG Zhiwei, et al. Clinical application of oral nutritional supplements [J]. Journal of Cancer Metabolism and Nutrition, 2016, 3(4): 229-233. [石汉平, 曹伟新, 江志伟, 等. 口服营养补充的临床应用 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2016, 3(4): 229-233.]
- [6] Chinese Society of Parenteral Enteral Nutrition Section. Expert consensus on oral supplementation for adults [J]. Journal of Digestive Oncology (Electronic Edition), 2017, 9(3): 151-155. [中华医学会肠外肠内营养学分会. 成人口服营养补充专家共识 [J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2017, 9(3): 151-155.]
- [7] LIU Xiaoling, XIAO Hong, ZHANG Nan, et al. Clinical application of oral nutritional supplementation (ONS) on reducing adverse reactions of chemotherapy in patients with gastric cancer after radical gastrectomy [J]. 2018, 10(4): 238-241. [刘小玲, 肖红, 张楠, 等. 口服营养补充在减少胃癌根治术后患者化疗不良反应的临床应用 [J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2018, 10(4): 238-241.]
- [8] ZHAO Yunping. Effect of serum albumin on the treatment of advanced ovarian cancer with NACT-IDS [J]. Cancer Prevention and Treatment, 2017, 30(3): 232-237. [赵云平. 血清白蛋白对晚期卵巢癌 NACT-IDS 治疗模式的影响 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(3): 232-237.]
- [9] Agarwal E, Ferguson M, Banks M, et al. Nutritional status and dietary intake of acute care patients: Results from the Nutrition Care Day Survey 2010 [J]. Clin Nutr, 2012, 31(1): 41-47.
- [10] LIU Chunyan. Longitudinal study of gastrointestinal symptoms load in patients with tumors treated with platinum-based chemotherapy [J]. Chinese Medical Innovation, 2016, 13(15): 23-25. [刘春燕. 含铂方案化疗肿瘤患者消化道症状负荷的纵向研究 [J]. 中国医学创新, 2016, 13(15): 23-25.]
- [11] CHENG Chunlai, LI Hui. Evaluation of nutritional status in patients with gastrointestinal cancer during peri-chemotherapy and its effect on immune function [J]. Modern Oncology, 2015, 23(10): 1412-1416. [程春来, 李辉. 胃肠道肿瘤患者围化疗期营养状况的评价及对免疫功能的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(10): 1412-1416.]
- [12] Jiang W, Ding H, Li W, et al. Benefits of oral nutritional supplements in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer during concurrent chemoradiotherapy: An exploratory prospective randomized trial [J]. Nutr Cancer, 2018, 70(8): 1299-1307.
- [13] Ryu SW, Kim IH. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(26): 3310-3317.
- [14] Hatao F, Chen KY, Wu JM, et al. Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients [J]. Langenbecks Arch Surg, 2017, 402(2): 203-211.
- [15] Kong SH, Lee HJ, Na JR, et al. Effect of perioperative oral nutritional supplementation in malnourished patients who undergo gastrectomy: A prospective randomized trial [J]. Surgery, 2018, 164(6): 1263-1270.
- [16] Kim SH, Lee SM, Jeung HC, et al. The effect of nutrition intervention with oral nutritional supplements on pancreatic and bile duct cancer patients undergoing chemotherapy [J]. Nutrients, 2019, 11(5): 1145.

(编校: 闫沛)