

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1428.036.html\(2021-01-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1428.036.html(2021-01-18))

营养治疗在胰腺癌患者围术期的应用研究进展^{*}

熊 普^{1,2}, 张尊月¹综述, 王昆华^{1,2,3△} 审校

(1. 国家卫生健康委毒品依赖和戒治重点实验室, 昆明医科大学, 昆明 650500; 2. 昆明医科大学第一附属医院胃肠与疝外科, 昆明 650032; 3. 云南省消化疾病防治工程技术研究所, 昆明 650032)

[摘要] 胰腺癌围术期患者由于各种因素易出现营养不良。营养治疗对疾病发生、发展的影响越来越受到临床重视, 提高患者术前和术后的营养状况可使更多患者受益。本文主要从围术期的全面性营养评估、术前及术后营养治疗进展和术后主要并发症等方面进行综述, 以期更好地指导临床工作。

[关键词] 胰腺肿瘤; 围手术期; 营养评价; 营养疗法

[中图法分类号] R735.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)02-0328-05

Application progress of nutritional therapy in perioperative period of patients with pancreatic cancer^{*}

XIONG Pu^{1,2}, ZHANG Zunyue¹, WANG Kunhua^{1,2,3△}

(1. National Health Commission Key Laboratory of Drug Addiction Medicine, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Department of Gastrointestinal and Hernia Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 3. Yunnan Engineering Technology Center of Digestive Disease, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] Patients with pancreatic cancer are prone to malnutrition due to various factors. The impact of nutritional therapy on the occurrence and development of diseases has received more and more clinical attention. Improving the nutritional status of patients before and after surgery can benefit more patients. This article mainly reviews the perioperative comprehensive nutritional assessment, preoperative and postoperative nutritional treatment progress, and postoperative major complications, in order to better guide clinical work.

[Key words] pancreatic neoplasms; perioperative period; nutrition assessment; nutritional therapy

胰腺癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 世界范围内胰腺癌的发病率呈逐年上升趋势。据 2018 年全球癌症统计报告显示, 我国胰腺癌发病率和病死率分别居国内所有癌症发病和死亡的第 8 位和第 6 位^[1]。胰腺癌大部分发生在胰头部(也称胰头癌), 因早期患者的症状和体征并不明显, 当出现临床症状时大多进入了中晚期。胰腺癌患者一方面由于肿瘤压迫和侵袭等因素, 导致消化道、胆管及胰管的狭窄和消化液分泌不足, 引起对食物的消化、吸收能力不足; 另一方面, 胰腺癌细胞的高代谢及应激状态导致机体营养代

谢紊乱, 产生肿瘤恶病质, 使患者出现厌食、恶心、腹泻、肌肉消耗等症状, 易导致患者摄食能力降低^[2]; 此外, 对于可切除和交界性可切除胰腺癌的治疗是以手术切除为主, 术前新辅助治疗和术后辅助治疗为辅的综合治疗模式, 但切除部位处在食物流动、消化液排出和手术重建的关键位置^[3-4]。所以胰腺癌患者在围术期易发生营养不良问题。

营养作为人类生命活动的物质基础, 其在整个生命周期中的重要性毋庸置疑。营养治疗手段主要包括肠内营养(口服、管饲)和肠外营养(静脉营养)。相

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金-地区资助项目(31860306); 云南省卫生厅内设机构项目(2018NS0086); 云南省科技厅项目(2018DH006); 云南省云岭学者项目(YLXL20170002); 云南省普通外科疾病临床医学中心项目(ZX2019-03-03)。 作者简介: 熊普(1993—), 在读硕士研究生, 主要从事普通外科、临床营养及肠道微生态研究。 △ 通信作者, E-mail: wangkunhua1@163.com。

对肠外营养而言,肠内营养较符合正常进食生理情况,有助于维持肠道黏膜屏障的生理结构和功能完整性,减少感染并发症及降低费用^[5],对肠内营养的选择包括标准肠内营养和免疫肠内营养。在机体胃肠道功能正常且没有禁忌证的情况下,一般首选肠内营养治疗。当存在严重肠道功能不全或肠内营养治疗无法维持营养状态时应考虑肠外营养治疗^[6]。全肠外营养治疗适用于患者不能摄食或存在超高代谢情况下,需要长期的营养支持,通过全静脉途径能得到足够的营养素支持并维持机体良好的营养状况^[7]。

1 胰腺癌患者围术期的全面性营养评估

目前对恶性肿瘤患者营养不良的诊断施行三级诊断,即营养筛查、营养评估及综合评价^[8]。其中科学、可靠、适用的营养筛查和评估工具是营养治疗中的重要环节,胰腺癌患者围术期的全面性营养评估对其预后至关重要。作者认为这些营养评估主要包括术前营养风险筛查、评估与综合评价,围术期动态营养状态监测及根据患者不同营养状态适时调整治疗方案等。

营养风险筛查 2002(NRS-2002)量表是目前临床最常用的评估量表,具有良好的临床适用性,用于预测成年住院患者(包括癌症患者)术后发病率具有高灵敏度和特异度。NRS-2002 总评分大于或等于 3 分即可认为患者存在营养风险,需要制订营养治疗计划。但营养不良风险筛查则是通过营养不良通用筛查工具(MUST)、营养不良筛查工具(MST)及营养风险指数(NRI)来区分有无营养不良风险和风险程度;对于营养不良的筛查通常是通过理想体重、理想体重丢失率及体重指数,并评价其严重程度^[8]。患者主观整体评价(PG-SGA)是目前针对肿瘤患者设计的肿瘤特异性营养评估工具,其可为肿瘤患者提供有用的预后信息^[9]。同时,对临床医生预测患者入院时的预后和决定后续的治疗干预有较大参考价值。PG-SGA 也是美国营养师协会(ADA)推荐用于肿瘤患者营养评价的首选方法^[10]。此外,对患者病史、体格检查、实验室检查等结果的综合评价也是必不可少的。其中,针对肿瘤患者营养与预后提出了中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)、控制营养状况评分(CONUT)^[11]和预后营养指数(PNI)^[12]。骨骼肌减少症和肌少症性肥胖是可切除胰腺癌患者术后预后不良的独立危险因素^[13],故单纯采用量表评估可能存在不足。目前,对于住院和术后恢复期患者的营养评估还可采用人体成分分析仪,其运用生物电阻抗分析法,可全面分析机体内部身体组成、肌肉质量及内脏脂肪等测量指标并实现全面营养素的相关实验室检测。

2 胰腺癌患者术前营养治疗的重要性

我国 2018 年版《胰腺癌诊疗规范》指出,对可切除胰腺癌和交界性可切除胰腺癌的患者提倡先行术前新辅助治疗的治疗模式^[14]。但基础营养状态是胰腺癌患者完成辅助化疗的主导因素^[15],营养不良可能会降低患者对术前新辅助治疗的耐受性^[16]。术前新辅助治疗作为综合治疗方案中不可或缺的一部分,其为缩小肿瘤及获得手术治疗时机提供保障。对胰腺癌患者进行术前新辅助治疗会加重其营养不良的风险,影响术后恢复^[17]。给予口服肠内营养制剂可通过增加脂肪量和(或)维持接受化疗的胰腺癌和胆管癌患者(特别是第 1 周期的患者)的身体组成来改善营养状况,减轻疲劳症状^[18]。

营养不良也被认为是影响外科手术结果的重要危险因素之一^[19]。对胰腺癌患者进行术前营养支持是为了预防或减轻患者的恶病质,使其能更好地耐受手术和加速术后康复。研究表明,术前存在营养状态不好及骨骼肌减少症的患者术后并发症的发生率高^[20-21];术前存在营养状况不好的患者术后胰痿的发生率也明显升高。通过术前予以肠内免疫营养能调节前列腺素 E2 的产生和 T 淋巴细胞增殖分化,减少术后并发症的发生并防止淋巴细胞数量减少^[22]。给予肠内免疫营养可以很好地调节炎症反应和增强全身免疫^[23]。术前给予口服免疫营养制剂对营养状况良好的胰十二指肠切除术患者也是有效的,有助于减小术后感染并发症的发生风险和缩短住院时间^[24]。但一项随机双盲研究表明,给予术前免疫营养治疗对于患者术后细胞因子的表达和感染并发症的发生率没有明显影响^[25]。虽然各研究结果不一致,但随着对患者术前营养状况与不良预后结局密切关系的了解,临床上也越来越重视对营养不良患者进行术前营养治疗。

3 胰腺癌患者术后的营养治疗

胰腺癌常用的标准术式为胰十二指肠切除术(Whipple 术),行此术式时,手术还包括胰头、胆囊、十二指肠、胃远端部分和部分胆总管的切除,同时行胃-空肠吻合术、胰管-空肠或胰管-胃吻合术、胆管-空肠吻合术。肿瘤的根治性切除联合围术期全身治疗是目前治疗可切除和交界性可切除胰腺癌的最佳和唯一方法^[3]。胰腺作为体内同时具有内、外分泌功能的腺体之一,其内分泌的胰岛素是机体内唯一可以降低血糖的激素,外分泌的胰液参与脂肪消化。术后早期需要及时评估胰腺内外分泌功能的状态,由于患者术后胰腺功能不全和摄食量不足,容易出现蛋白质-能量

不良的风险,对于此类患者的营养治疗目标是防止胰腺的进一步损伤,减少脂肪泻和纠正营养不良。

胰腺外分泌替代治疗与患者的术后生存率密切相关^[26]。临床上对胰腺外分泌功能不全的诊断通常较为困难,当怀疑患者存在胰腺外分泌功能不全时,积极进行胰酶替代治疗被认为是可行的^[27]。适当剂量的胰酶补充对胰腺外分泌功能不全患者充分消化和吸收营养至关重要,可在改善肠道功能、减少腹泻、脂肪溢漏及提高术后生活质量方面发挥重要作用^[4]。对于术后补充胰酶的患者可不考虑其对脂肪的摄入量,并在进食的同时给予胰酶补充剂。

手术创伤可导致机体的应激反应,引发激素分泌和代谢紊乱,将对机体全身和局部产生重要影响,手术创伤与机体的分解代谢、免疫抑制和切口愈合不良等密切相关^[28]。研究表明,术后肠内营养较肠外营养支持在改善营养状况方面有优势,其中免疫肠内营养比标准肠内营养和全肠外营养都更具有优势^[29]。同时诊疗规范指出,根治性胰腺癌术后患者若无禁忌证,手术切除加术后辅助化疗是标准的治疗方案^[14],而术后营养状态不佳将影响辅助治疗结果^[30]。术后早期(24~48 h内)口服喂养对大多数患者都是安全可行的,并推荐考虑根据患者的耐受程度可逐渐增加摄入量^[31]。

近年来,以高脂肪/碳水化合物比、蛋白质和其他合适营养素组成的生酮饮食在抗癌方面的研究越来越多,生酮饮食作为一种潜在的辅助癌症治疗方法,不仅可以限制肿瘤细胞对葡萄糖的摄取利用,还可为正常组织提供能量底物^[32]。生酮饮食作为一种安全的方法可增加胰腺癌患者术后能量和营养摄入,并在没有增加消化系统并发症的情况下,可诱导代谢状态的改变和改善临床参数,提高术后患者的饮食依从性、满意度及摄食量^[33]。

4 术后主要并发症

胰痿和胃排空延迟是胰十二指肠切除术后的主要并发症。据报道,围术期清蛋白比率(术后第1天清蛋白水平/术前清蛋白水平)与术后胰痿的发生率相关^[34]。肠内营养治疗刺激胰液分泌,可能导致发生胰痿的风险增加,这是目前术后肠内营养争论的问题之一。多机构随机对照研究结果表明,术后早期口服营养补充并不会增加术后胰痿的风险^[35-36]。加速康复外科理念认为,患者术后宜早期进食,对于肠内营养不能满足需求或存在并发症不能行肠内营养的患者可结合肠外营养^[37]。目前,联用生长抑素在降低术后胰痿发生率的作用尚无一致结论^[31],对已发生术后

胰痿的情况,作者认为充分且有效的引流是患者恢复的关键,同时营养治疗将有助于患者恢复。

大多数胰腺癌术后的胃排空延迟属于功能性疾病,故临床上主要采取非手术治疗^[38]。部分术后胃排空延迟患者存在厌食情况,作者认为与患者进行有效沟通和刺激患者食欲十分必要,建议早期可经口腔进行咀嚼预防口腔黏膜炎,做到少食多餐,早期肠内营养可刺激腺体的内分泌和外分泌功能。另外,食糜成分直接接触胃肠道,可刺激胃肠道的神经调节促进其功能恢复。

5 小 结

科学的营养筛查和合理的营养治疗有助于缓解患者病情,提高疗效,降低并发症发生率,加速康复及改善预后。积极主动且有针对性的营养治疗应成为癌症治疗的一个重要组成部分^[9]。肠道作为机体摄取食物、吸收营养素及参与免疫调节的重要器官,维持其正常的生理功能对机体是至关重要的。目前,对胰腺癌患者术后早期肠内营养治疗的研究大多是回顾性研究,仍缺乏大规模、多中心、高质量的循证医学证据支持,随着研究的深入,术后早期肠内营养治疗或许将成为一种常规方法。在未来的临床工作中,需要注重个体化治疗,对所有患者进行精准营养筛查、检测及干预措施三位一体的标准流程,根据不同营养状况、不同疾病的患者选择合适的精准营养治疗方案,尤其对于合并其他慢性疾病的患者应注意营养制剂及营养治疗途径的选择等。

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] PEZZILLI R, CACCIALANZA R, CAPURSO G, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic cancer[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(2):275.
- [3] JEUNE F, CORIAT R, PRAT F, et al. Pancreatic cancer surgical management[J]. 2019, 48(3 Pt 2):e147-158.
- [4] PETZEL M Q B, HOFFMAN L. Nutrition Implications for long-term survivors of pancreatic cancer surgery[J]. Nutr Clin Pract, 2017, 32

- (5):588-598.
- [5] 秦仁义,陈立模.胰腺癌的综合治疗[J].中国实用外科杂志,2004,24(5):306-309.
- [6] GIANOTTI L,BESSELINK M G,SANDINI M,et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: a position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) [J]. *Surgery*,2018,164(5):1035-1048.
- [7] WORSH C E,TATARIAN T,SINGH A,et al. Total parenteral nutrition in patients following pancreaticoduodenectomy: lessons from 1184 patients[J]. *J Surg Res*,2017,218:156-161.
- [8] 石汉平,赵青川,王昆华,等.营养不良的三级诊断[J].中国癌症防治杂志,2015,7(5):313-319.
- [9] VASHI P,POPIEL B,LAMMERSFELD C,et al. Outcomes of systematic nutritional assessment and medical nutrition therapy in pancreatic cancer[J]. *Pancreas*,2015,44(5):750-755.
- [10] BAUER J,CAPRA S,FERGUSON M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer[J]. *Eur J Clin Nutr*,2002,56(8):779-785.
- [11] KATO Y,YAMADA S,SUENAGA M,et al. Impact of the controlling nutritional status score on the prognosis after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Pancreas*,2018,47(7):823-829.
- [12] SUGIMACHI K,IGUCHI T,MANO Y,et al. The impact of immunonutritional and physical status on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy in elderly patients[J]. *Anticancer Res*,2019,39(11):6347-6353.
- [13] GRUBER E S,JOMRICH G,TAMANDL D,et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *PLoS*,2019,14(5):e0215915.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.胰腺癌诊疗规范(2018年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(2):281-293.
- [15] YAMADA D,EGUCHI H,ASAOKA T,et al. The basal nutritional state of PDAC patients is the dominant factor for completing adjuvant chemotherapy[J]. *Surg Today*,2017,47(11):1361-1371.
- [16] TRESTINI I,CARBOGNIN L,SPERDUTI I,et al. Prognostic impact of early nutritional support in patients affected by locally advanced and metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing chemotherapy [J]. *Eur J Clin Nutr*,2018,72(5):772-779.
- [17] TASHIRO M,YAMADA S,SONOHARA F,et al. Clinical impact of neoadjuvant therapy on nutritional status in pancreatic cancer[J]. *Ann Surg Oncol*,2018,25(11):3365-3371.
- [18] KIM S H,LEE S M,JEUNG H C,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.
- [19] KARAGIANNI V T,PAPALOIS A E,TRIANTAFILLIDIS J K. Nutritional status and nutritional support before and after pancreatotomy for pancreatic cancer and chronic pancreatitis[J]. *Indian J Surg Oncol*,2012,3(4):348-359.
- [20] KIM E,KANG J S,HAN Y,et al. Influence of preoperative nutritional status on clinical outcomes after pancreatoduodenectomy [J]. *HPB (Oxford)*,2018,20(11):1051-1061.
- [21] PENG P,HYDER O,FIROOZMAND A,et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*,2012,16(8):1478-1486.
- [22] AIDA T,FURUKAWA K,SUZUKI D,et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy [J]. *Surgery*,2014,155(1):124-133.
- [23] HAMZA N,DARWISH A,O'REILLY D A,et al. Perioperative enteral immunonutrition modulates systemic and mucosal immunity and the inflammatory response in patients with periampullary cancer scheduled for pancreaticoduodenectomy:a randomized clinical trial[J]. *Pancreas*,2015,44(1):41-52.

- [24] SILVESTRI S,FRANCHELLO A,DEIRO G, et al. Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy[J]. *Int J Surg*,2016,31:93-99.
- [25] ASHIDA R,OKAMURA Y,WAKABAYA SHINAKAO K,et al. The impact of preoperative enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid on postoperative hypercytokinemia after pancreatoduodenectomy: the results of a double-blinded randomized controlled trial[J]. *Dig Surg*,2019,36(4):348-356.
- [26] ROBERTS K J, SCHREM H, HODSON J, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy[J]. *HPB (Oxford)*,2017,19(10):859-867.
- [27] SHANDRO B M, NAGARAJAH R, POUILLIS A. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*,2018,9(5):39-46.
- [28] GADE J, LEVRING T, HILLINGSØ J, et al. The effect of preoperative oral immunonutrition on complications and length of hospital stay after elective surgery for pancreatic cancer: a randomized controlled trial[J]. *Nutr Cancer*,2016,68(2):225-233.
- [29] PERICLEOUS M,ROSSI R E,MANDAIR D, et al. Nutrition and pancreatic cancer[J]. *Anticancer Res*,2014,34(1):9-21.
- [30] MORITA Y,SAKAGUCHI T,KITAJIMA R, et al. Body weight loss after surgery affects the continuity of adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer [J]. *BMC Cancer*,2019,19(1):416.
- [31] VÉDIE A L,NEUZILLET C. Pancreatic cancer: best supportive care[J]. *Presse Med*,2019,48(3 Pt 2):e175-185.
- [32] KANG C M, YUN B, KIM M, et al. Postoperative serum metabolites of patients on a low carbohydrate ketogenic diet after pancreatectomy for pancreatobiliary cancer: a nontargeted metabolomics pilot study[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):16820.
- [33] OK J H, LEE H, CHUNG H Y, et al. The potential use of a ketogenic diet in pancreatobiliary cancer patients after pancreatectomy[J]. *Anticancer Res*,2018,38(11):6519-6527.
- [34] GRUPPO M, ANGRIMAN I, MARTELLA B, et al. Perioperative albumin ratio is associated with post-operative pancreatic fistula[J]. *ANZ J Surg*,2018,88(7/8):E602-605.
- [35] FUJII T, NAKAO A, MUROTANI K, et al. Influence of food intake on the healing process of postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a multi-institutional randomized controlled trial[J]. *Ann Surg Oncol*,2015,22(12):3905-3912.
- [36] WU J M, KUO T C, CHEN H A, et al. Randomized trial of oral versus enteral feeding for patients with postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy [J]. *Br J Surg*,2019,106(3):190-198.
- [37] 中华医学会外科学分会,中华医学会麻醉学分会.加速康复外科中国专家共识暨路径管理指南(2018):胰十二指肠切除术部分[J].*中华麻醉学杂志*,2018,38(1):19-23.
- [38] DONAHUE T R, REBER H A. Surgical management of pancreatic cancer: pancreaticoduodenectomy[J]. *Semin Oncol*,2015,42(1):98-109.

(收稿日期:2020-05-19 修回日期:2020-10-06)