

胰腺癌患者围术期营养支持的研究现状及进展

罗文斌, 许伊蒙, 韩 玮*

新疆医科大学第一附属医院消化血管外科中心胰腺外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月9日; 录用日期: 2023年10月3日; 发布日期: 2023年10月10日

摘 要

胰腺癌恶性程度高, 发病率全球呈上升趋势, 胰腺癌起病隐匿, 就诊时患者大多已是中、晚期, 随着胰腺内、外分泌功能减弱、肿瘤自身代谢对营养的高摄取以及肿瘤对消化道的压迫, 使胰腺癌患者常伴随营养不良。通过胰腺癌围术期的营养支持, 可以改善患者的营养状况从而改善患者的预后。本文综述了目前胰腺癌围术期营养支持的研究进展, 结合营养支持三步骤, 提出对胰腺癌患者围术期营养支持的发展方向。

关键词

胰腺癌, 围术期, 营养支持

Research Status and Progress of Perioperative Nutritional Support in Pancreatic Cancer Patients

Wenbin Luo, Yimeng Xu, Wei Han*

Department of Pancreatic Surgery, Digestive and Vascular Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 9th, 2023; accepted: Oct. 3rd, 2023; published: Oct. 10th, 2023

Abstract

Pancreatic cancer is characterized by its high malignancy and increasing global incidence. It often remains undetectable until patients reach the intermediate or advanced stages. Due to the reduced exocrine and endocrine functions of the pancreas, the tumor's high metabolic demand for nu-

*通讯作者。

trients, and the compression of the digestive tract by the tumor, pancreatic cancer patients frequently experience malnutrition. Providing nutritional support during the perioperative period for pancreatic cancer patients can improve their nutritional status and ultimately enhance their prognosis. This article reviews the current research progress on perioperative nutritional support for pancreatic cancer, and proposes directions for the development of nutritional support during the perioperative period based on the three-step approach.

Keywords

Pancreatic Cancer, Perioperative Period, Nutritional Support

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰腺癌本文特指胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma), 是消化系统中较为常见的恶性肿瘤, 据统计, 近年来胰腺癌发病率在国内外均有明显上升[1]。胰腺癌进展迅速, 起病隐匿, 早期症状不典型, 常以腹部不适为首发症状, 约 80%~90%胰腺癌患者在疾病初期即有消瘦、乏力、体重丢失等症状[2]。多数胰腺癌患者存在免疫功能低下、营养状况欠佳等情况, 术前评估患者营养状况以此判断是否可以耐受手术治疗, 以及术后的营养支持治疗对胰腺癌患者预后存在重要影响[3] [4]。现针对胰腺癌患者围术期营养支持治疗的现状和进展进行总结, 以期提高对胰腺癌患者围术期进行营养支持治疗影响的认识, 以便指导临床工作。

2. 胰腺癌患者营养不良的原因

胰腺癌患者营养不良的原因可概括为以下三个方面[5] [6]: 1) 胰腺分泌功能不全: 如胰头癌患者常伴随胆道出口梗阻、胰液出口梗阻, 胆汁、胰液不能正常进入十二指肠, 常表现出消化不良的症状, 进食后还可出现腹痛不适加重的症状。2) 肿瘤的相关因素: 包含肿瘤合成分泌多种因子引起食欲丧失、饱腹感、恶心、呕吐等, 以及肿瘤自身的高代谢从而加重宿主的能量消耗。3) 肿瘤压迫导致消化道梗阻: 病人进食不足, 以及胰腺切除术后, 常伴随着外分泌与内分泌功能不全的加重、术后并发症导致的能量消耗等。

3. 营养支持三步骤

ASPEN 指南(2011)指出[7], 营养支持的三个步骤分别为: 营养筛查、营养评估和营养干预。其中, 营养筛查作为营养支持的第一步, 具有较为重要的作用。在患者入院早期, 发现其存在营养不良状态或潜在有营养不良的风险, 及时干预治疗扭转患者营养状况较差的局面, 可提升患者对手术的耐受能力, 从而改善患者的预后[8]。

3.1. 营养筛查

营养筛查作为营养支持的第一步, 其目的是发现患者营养不良发生的风险, 其可细分为营养风险筛查、营养不良风险筛查以及营养不良筛查三个部分。其中营养风险筛查的目的是发现患者可能因为营养不良而导致不良临床结局的发生率[9], 而营养不良风险主要强调的是患者出现营养不良的风险。二者定

义相近, 在临床实际操作中容易混淆。

目前营养风险筛查最为常用的是住院患者营养风险筛查量表 2002 (nutritional risk screening 2002, NRS2002), 该量表考虑到患者营养状态的改变和疾病的严重程度, 被美国肠外肠内营养学会、欧洲肠外肠内营养学分会和中华医学会肠外肠内营养学分会多个指南及共识推荐[10] [11] [12]。需要注意的是当总分 ≥ 3 分说明存在营养风险, 与以往认识不同的是, 存在营养风险并不意味着患者需立即采取营养干预措施, 根据 ASPEN 指南(2011), 对于存在营养风险的患者下一步需进行营养评估, 待取得评估结果视情况进行营养干预。当然, 总分 < 3 分时并不意味着患者不存在营养风险, 而是需要动态监测评估, 建议住院患者一周后再行营养风险筛查。

营养不良风险筛查的工具推荐 MUST 或 MST。MUST 是英国肠内肠外营养学会于 2003 年定制的营养风险筛查工具, 拥有操作简便、适用范围较广等特点[13]。MUST 通过 BMI 值、近 3~6 月体重的下降程度、因疾病导致的禁食时间三部分评分汇总判断患者的营养状态风险, 0 分为低营养风险状态、1 分为中等营养状态风险, ≥ 2 分为高营养状态风险, 需行营养干预措施。MST 是西班牙肠内肠外营养学会推荐的营养不良风险筛查工具, 主要用于恶性肿瘤成年患者的营养不良风险的筛查, 该量表主要从食欲下降程度和体重两个维度进行评估, 当评分 ≥ 2 分时提示存在营养不良风险, 需进行下一步营养评估。

营养不良筛查评估指标: 1) 根据近期体重变化判断: 半年内体重下降超过 5%, 或半年以上体重下降超过 10%; 也可计算 BMI 指数, 年龄小于 70 岁的人群, $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$, 可定义为营养不良, 年龄大于 70 岁人群 $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ 将可定义为营养不良[14]。2) 可将患者与健康同龄人平均脂肪及肌肉含量作对比, 若低于同龄人平均值或脂肪、肌肉进行性减少亦可诊断营养不良[15]。

3.2. 营养评估

营养评估首选患者主观整体评价 PG-SGA, 该方法是美国营养师协会推荐用于肿瘤患者营养评价的首选方法[16], PG-SGA 设计目的就是为了评估肿瘤患者的营养状况, 从而预测患者的预后情况。需要注意的是, 对于营养风险筛查阴性的患者, 并不意味着患者没有发生营养不良的风险, 所以建议筛查阴性患者常规进行营养评估[17]。肿瘤患者营养评估常采用生物电阻抗法(bioelectrical impedance analysis, BIA), 根据脂肪组织与非脂肪组织导电差异从而测定相应含量[18]。

3.3. 营养支持

2017 年欧洲临床营养和代谢学会发布的《癌症患者营养管理指南》指出, 消化系统恶性肿瘤患者营养支持方式包括营养咨询、口服营养补充(oral nutrition supplement, ONS)、人工喂养、运动干预、药理营养素和药物治疗等[15]。需根据患者自身情况进行个体化治疗。

4. 术前营养支持策略

胰腺癌患者围术期发生营养不良风险极高, 而围术期营养不良的发生将严重影响着患者的预后。对于行新辅助治疗的患者, 治疗期间化学药物的不良反应可能加重患者营养不良的症状。因此, 术前营养支持应得到重视。目前关于胰腺癌患者术前营养支持的指针仍存在争议, Nemer L [19]等回顾性分析 123 例胰腺癌患者, 结果发现, 虽然胰腺癌患者多伴有体重丢失, 仅当体重丢失 $> 10\%$ 时, 患者预后才与体重丢失有关。Jie B [20]等报道的一项纳入 1085 例患者的多中心、前瞻性研究的荟萃分析发现, 对 NRS2002 > 5 分的高风险患者进行术前营养治疗后, 其并发症发生率由 50.6% 降至 25.6% ($P < 0.05$), 住院时间由 17 d 缩短至 7 d ($P < 0.05$)。丹麦加速康复外科学会指南指出[21], 对于胰腺癌切除术患者, 不推荐常规给予肠内营养。但一些指南推荐, 对于术前严重营养不良患者, 术前 10~14 d 给予营养支持

[22]。另一些指南建议,出现下列情况建议术前给予营养支持治疗[23]: 1) 6个月内体质量降低 10%~15%; 2) 体质量指数 $< 18.5 \text{ kg/m}^2$; 3) NRS2002 总评分 ≥ 3 分; 4) 血清白蛋白 $< 3 \text{ g/dL}$ 。胰腺癌诊疗指南(2022年版)指出,对于拟行开放式手术的胰腺癌患者,建议术前使用免疫营养一周,并延续使用至术后一周或可经口摄入每日所需能量的 60%后终止使用,若术后未能达到上述要求,则建议给予患者术后营养治疗,以纠正患者术后营养不良状态。对于拟行开放式手术,术前营养评估为中度或重度营养不良的患者,建议行营养治疗 2 周后再次评估患者营养状况[1]。

术前营养支持策略建议采用“逐级递进式”营养支持,即经口进食→口服补充营养→肠内营养→肠外营养的原则[24]。建议胰腺癌患者术前能量供给应达到每日实际消耗的 1.25~1.50 倍[25]。另给予蛋白质 1.2~2.0 g/(kg·d) [26],北美外科营养峰会专家共识建议,可在术前 5~7 d 给予 ω -3 PUFA、精氨酸等 500~1000 mL/d,以降低术后并发症的发生率[27]。

5. 术后营养支持策略

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是胰腺癌标准术式,该术式需切除胃远端 1/3~1/2,胆囊、胰头、十二指肠全部、胆总管全段,行淋巴结清扫后,行胃-空肠吻合术、胆管-空肠吻合术、胰腺-空肠吻合术。新辅助治疗联合 PD 术是目前针对可切除胰腺癌、交界可切除胰腺癌的最佳方法[28]。但 PD 术后的营养支持仍存在争议[29]。

术后由于消化道的重建,过早行口服或肠内营养可能会引起消化道瘘的发生[30]。此外,PD 术后并发症,如胰瘘、胃排空延迟等并发症的出现又增加了术后营养支持的难度。目前,多数指南均建议早期行肠内营养,但何为早期均未有明确提及。有研究指出,术后早期给予患者肠内营养,可降低肠道远期并发症[31]。一些文献指出,术后早期(1~2 天内)经口进食对大多数患者是安全的,建议根据患者评估患者耐受情况后逐渐增加经口摄入量[32]。多机构随机对照研究结果提示,术后早期口服营养补充并不会增加术后胰瘘的风险[33] [34]。大量研究已证明加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)安全、有效[35] [36]。ESPEN 指南推荐对于所有上消化道肿瘤患者,均应依据 ERAS 理念进行术后管理,加快患者康复[26]。欧洲 ERAS 委员会建议 PD 术后患者应早期经口进食,且不应限制进食种类,于术后 3~4 d 依据患者耐受能力,逐渐增加进食量[21]。综上所述,建议 PD 术后患者早期经口进食,并根据患者自身耐受程度,逐渐增加进食量及种类。

对于 PD 术后胃排空延迟患者的营养支持,一项回顾性研究发现,PD 术后放置与未放置鼻胃管患者的胃肠功能恢复时间、并发症率、死亡率均未出现差异[37]。有研究表明,PD 术后放置鼻胃管是胃排空延迟的独立危险因素[38]。大多数胃排空延迟均为非器质性疾病,临床多采取保守治疗[39],而经口进食可刺激腺体内、外分泌功能,刺激胃肠神经调节,或有利于胃排空延迟的恢复。

对于 PD 术后胰瘘患者的营养支持,对于病情较稳定的生化漏患者,建议经口进食,对症状较轻的 B、C 级胰瘘患者,适度的经口进食并未延迟胰瘘的愈合时间,但可缩短患者住院时间及住院费用[40]。对于 C 级及部分 B 级胰瘘患者,由于经口进食耐受差,并发症、感染较重等原因,需行全肠外营养治疗,但仍建议尽早给予患者肠内营养联合肠外营养方案[34]。

6. 小结与展望

综上所述,胰腺癌患者围手术期营养干预仍存在一些争议,随着一些新理念的提出,胰腺癌患者围手术期营养干预也逐渐被重视,如何达到患者的个体化治疗是值得深思的问题。对于胰腺癌患者围手术期营养支持,笔者认为运动干预的措施也应该被重视,并与营养干预相结合。此外,胰腺癌患者出院后的营养指导及随访依然是我们忽视的重点,这些问题的解决,或将进一步改善胰腺癌患者的预后。

参考文献

- [1] 胰腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1006-1030.
- [2] 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. 胰腺癌患者的营养治疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(1): 35-38.
- [3] Lee, D.U., Hastie, D.J., Fan, G.H., et al. (2022) Effect of Malnutrition on the Postoperative Outcomes of Patients Undergoing Pancreatectomy for Pancreatic Cancer: Propensity Score-Matched Analysis of 2011-2017 US Hospitals. *Nutrition in Clinical Practice*, **37**, 117-129. <https://doi.org/10.1002/ncp.10816>
- [4] Carrato, A., Cerezo, L., Feliu, J., et al. (2022) Clinical Nutrition as Part of the Treatment Pathway of Pancreatic Cancer Patients: An Expert Consensus. *Clinical & Translational Oncology*, **24**, 112-126. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02674-x>
- [5] Gilliland, T., Villafane-Ferriol, N., Shah, K., et al. (2017) Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. *Nutrients*, **9**, Article No. 243. <https://doi.org/10.3390/nu9030243>
- [6] Santos, C.A., Santos, I.M., Mendes, L., et al. (2020) Nutritional Status and Functional Status of the Pancreatic Cancer Patients and the Impact of Adjacent Symptoms. *Clinical Nutrition ESPEN*, **40**, 661-662. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.772>
- [7] Liang, X., Jiang, Z.M., Nolan, M.T., et al. (2008) Comparative Survey on Nutritional Risk and Nutritional Support between Beijing and Baltimore Teaching Hospitals. *Nutrition*, **24**, 969-976. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.05.001>
- [8] Caccialanza, R., Lobascio, F., Brugnattelli, S., et al. (2020) Nutritional Support in Pancreatic Cancer. *Cancer*, **126**, 1810-1811. <https://doi.org/10.1002/cncr.32713>
- [9] The Scrinio Working Group, Bozzetti, F., Mariani, L., et al. (2012) The Nutritional Risk in Oncology: A Study of 1,453 Cancer Outpatients. *Supportive Care in Cancer*, **20**, 1919-1928. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1387-x>
- [10] Kondrup, J. (2003) ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clinical Nutrition*, **22**, 415-421. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(03\)00098-0](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(03)00098-0)
- [11] McClave, S.A., Dibaise, J.K., Mullin, G.E., et al. (2016) ACG Clinical Guideline: Nutrition Therapy in the Adult Hospitalized Patient. *American Journal of Gastroenterology*, **111**, 315-334. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.28>
- [12] McClave, S.A., Taylor, B.E., Martindale, R.G., et al. (2016) Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **40**, 159-211.
- [13] Henderson, S., Moore, N., Lee, E., et al. (2008) Do the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) and Birmingham Nutrition Risk (BNR) Score Predict Mortality in Older Hospitalised Patients? *BMC Geriatrics*, **8**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-26>
- [14] 石汉平. 恶性肿瘤病人营养诊断及实施流程[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(3): 257-261.
- [15] Arends, J., et al. (2017) ESPEN Guidelines on Nutrition in Cancer Patients. *Clinical Nutrition*, **36**, 11-48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
- [16] Vashi, P., Popiel, B., Lammersfeld, C., et al. (2015) Outcomes of Systematic Nutritional Assessment and Medical Nutrition Therapy in Pancreatic Cancer. *Pancreas*, **44**, 750-755. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000336>
- [17] Barbosa-Silva, M.C.G. and De Barros, A.J.D. (2002) Subjective Nutrition Assessment: Part 1—A Review of Its Validity after Two Decades of Use. *Arquivos De Gastroenterologia*, **39**, 181-187. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032002000300009>
- [18] 薛珊, 李来有, 檀碧波, 等. 消化系统恶性肿瘤患者营养支持的研究现状及展望[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(3): 218-226.
- [19] Nemer, L., Krishna, S.G., Shah, Z.K., et al. (2017) Predictors of Pancreatic Cancer-Associated Weight Loss and Nutritional Interventions. *Pancreas*, **46**, 1152-1157. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000898>
- [20] Jie, B., Jiang, Z.M., Nolan, M.T., et al. (2012) Impact of Preoperative Nutritional Support on Clinical Outcome in Abdominal Surgical Patients at Nutritional Risk. *Nutrition*, **28**, 1022-1027. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.017>
- [21] Lassen, K., Coolsen, M.M.E., Slim, K., et al. (2013) Guidelines for Perioperative Care for Pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World Journal of Surgery*, **37**, 240-258. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1771-1>
- [22] Weimann, A., Braga, M., Harsanyi, L., et al. (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery Including Organ Transplantation. *Clinical Nutrition*, **25**, 224-244. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.015>
- [23] Jordan, T., Mastnak, D.M., Palamar, N., et al. (2018) Nutritional Therapy for Patients with Esophageal Cancer. *Nutrition and Cancer*, **70**, 23-29. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1374417>
- [24] 孙备, 田凤宇. 胰腺癌病人围手术期营养支持要点[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(3): 273-277.

- [25] 吴国豪. 胰腺癌病人围手术期营养支持[J]. 中国实用外科杂志, 2004(5): 11-13.
- [26] Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., *et al.* (2017) ESPEN Guidelines on Nutrition in Cancer Patients. *Clinical Nutrition*, **36**, 11-48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
- [27] McClave, S.A., Kozar, R., Martindale, R.G., *et al.* (2013) Summary Points and Consensus Recommendations from the North American Surgical Nutrition Summit. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **37**, 99S-105S. <https://doi.org/10.1177/0148607113495892>
- [28] Jeune, F., Coriat, R., Prat, F., *et al.* (2019) Pancreatic Cancer Surgical Management. *La Presse Médicale*, **48**, e147-e158. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.027>
- [29] Emanuel, A., Krampitz, J., Rosenberger, F., *et al.* (2022) Nutritional Interventions in Pancreatic Cancer: A Systematic Review. *Cancers*, **14**, Article No. 2212. <https://doi.org/10.3390/cancers14092212>
- [30] Perinel, J., Mariette, C., Dousset, B., *et al.* (2016) Early Enteral versus Total Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Multicenter Controlled Trial (Nutri-DPC). *Annals of Surgery*, **264**, 731-737. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001896>
- [31] 杨焱. 早期肠内营养支持联合生长抑素对胰腺手术患者术后康复的影响[J]. 中国医药导报, 2013, 10(23): 58-60+63.
- [32] Védie, A.L. and Neuzillet, C. (2019) Pancreatic Cancer: Best Supportive Care. *La Presse Médicale*, **48**, e175-e185. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.032>
- [33] Fujii, T., Nakao, A., Murotani, K., *et al.* (2015) Influence of Food Intake on the Healing Process of Postoperative Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy: A Multi-Institutional Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 3905-3912. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4496-1>
- [34] Wu, J.M., Kuo, T.C., Chen, H.A., *et al.* (2019) Randomized Trial of Oral versus Enteral Feeding for Patients with Postoperative Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy. *British Journal of Surgery*, **106**, 190-198. <https://doi.org/10.1002/bjs.11087>
- [35] Morgan, K.A., Lancaster, W.P., Walters, M.L., *et al.* (2016) Enhanced Recovery after Surgery Protocols Are Valuable in Pancreas Surgery Patients. *Journal of the American College of Surgeons*, **222**, 658-664. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.036>
- [36] Partelli, S., Crippa, S., *et al.* (2016) Evaluation of an Enhanced Recovery Protocol after Pancreaticoduodenectomy in Elderly Patients. *HPB*, **18**, 153-158. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.09.009>
- [37] Malaguarnera, R., Sacco, A., Morcavallo, A., *et al.* (2014) Metformin Inhibits Androgen-Induced IGF-IR Up-Regulation in Prostate Cancer Cells by Disrupting Membrane-Initiated Androgen Signaling. *Endocrinology*, **155**, 1207-1221. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1925>
- [38] Mair, W., Morante, I., Rodrigues, A.P.C., *et al.* (2011) Lifespan Extension Induced by AMPK and Calcineurin Is Mediated by CRTC-1 and CREB. *Nature*, **470**, 404-408. <https://doi.org/10.1038/nature09706>
- [39] Donahue, T.R. and Reber, H.A. (2015) Surgical Management of Pancreatic Cancer—Pancreaticoduodenectomy. *Seminars in Oncology*, **42**, 98-109. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.12.009>
- [40] Cheng, Y., Xiong, X., Peng, S., *et al.* (2012) Fibrin Sealants for the Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula Following Pancreatic Surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **6**, CD009621. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009621>