

营养干预与晚期消化道恶性肿瘤患者化疗疗效和免疫状态相关性的研究：一项随机对照研究

王 辉¹, 任海鹏^{2*}

¹潍坊市人民医院肿瘤内科, 山东 潍坊

²潍坊医学院第一附属医院, 肿瘤内科, 山东 潍坊

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月28日

摘 要

目的: 分析营养干预对消化道肿瘤患者化疗疗效和免疫状态的影响。方法: 收集化疗后的60例消化道肿瘤患者随机分组为无营养干预组(对照组)和营养干预组(实验组)。入组人员人体成分分析采用生物电阻抗法, 并对患者干预前后的营养、免疫及炎症指标进行测定。统计并比较各组不良反应的发生率和化疗的效果。结果: 干预前, 两组患者在营养指标水平方面无统计学差异。营养干预后, 患者一般营养指标明显改善; 血红蛋白、白蛋白水平升高; 炎症指标IL-1、IL-6水平下降; 免疫球蛋白(Ig)G、IgM、IgA水平显著升高。而且, 治疗后, 实验组患者的不良反应发生率显著低于对照组, 化疗有效率高于对照组。结论: 营养干预能够有效改善消化道肿瘤化疗后的营养状况, 提高患者免疫因子水平及免疫功能, 降低体内炎症水平, 而且减少不良反应的发生, 提高化疗终疗效。

关键词

消化道肿瘤, 化疗, 营养干预, 疗效, 免疫

Study on the Correlation between Nutritional Intervention and Chemotherapy Efficacy and Immune Status in Patients with Advanced Gastrointestinal Malignancies: A Randomized Controlled Trial

Hui Wang¹, Haipeng Ren^{2*}

¹Department of Medical Oncology, Weifang People's Hospital, Weifang Shandong

*通讯作者。

文章引用: 王辉, 任海鹏. 营养干预与晚期消化道恶性肿瘤患者化疗疗效和免疫状态相关性的研究: 一项随机对照研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 20137-20143. DOI: 10.12677/acm.2023.13122834

Abstract

Objective: To analyze the impact of nutritional intervention on the chemotherapy efficacy and immune status of patients with digestive tract tumors. **Method:** Sixty patients with digestive tract tumors after chemotherapy were randomly divided into a non-nutritional intervention group (control group) and a nutritional intervention group (experimental group). Bioelectrical impedance method was used for human body composition analysis. The nutritional characters and immune/inflammatory indicators before and after intervention care compared between two groups. The incidence of adverse reactions and chemotherapy effects was compared between the two groups. **Results:** Before the intervention, there was no statistically significant difference in the levels of nutritional indicators between the two groups. After nutritional intervention, the patient's general nutritional indicators improved significantly. Elevated levels of hemoglobin and albumin were observed after intervention. The levels of inflammatory markers IL-1 and IL-6 decreased, while the levels of immunoglobulin (Ig)G, IgM, and IgA were significantly increased after intervention. The incidence of adverse reactions in the experimental group was lower than that in the control group, and the effective rate of chemotherapy was higher than that in the control group. **Conclusion:** Nutritional intervention can effectively improve the nutritional status of gastrointestinal tumors after chemotherapy, enhance immune function, inhibit inflammation, reduce adverse reactions, and improve chemotherapy efficacy.

Keywords

Digestive Tract Tumors, Chemotherapy, Nutrition Intervention, Efficacy, Immune

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

消化道恶性肿瘤在我国发病率较高,且常常预后不良[1][2],给人民的生命健康带来极大的威胁。而且,相关研究发现肿瘤患者本身的肿瘤生长或者后续的肿瘤治疗会导致人身体一系列的病理、生理以及生化改变,增加营养不良发生的风险,约80%的癌症患者存在营养不良风险,并对肿瘤恶液质进展有促进作用[3]。流行病学研究表明,一半左右的消化道恶性肿瘤患者会出现营养不良现象,约有五分之一的患者的直接死因是营养不良,致死比例在所有恶性肿瘤患者中居最高[4]。其次,营养不良会引起疾病治疗效果下降,患者生活质量变得更差,影响患者治疗结局和预后。例如,术前低免疫营养指数可以预测切除手术治疗后的结肠癌患者的预后[5]。因此,需要对消化道恶性肿瘤患者的营养状况给予重视和应对处理。

有研究表明,癌症患者的营养状况与治疗结局和预后密切相关[6]。而且,给予消化道恶性肿瘤患者营养支持后,可以有效改善预后,甚至将术后一个月的死亡率从5%降至1.5%[3]。癌症患者接受化疗后的副作用之一是免疫功能下降。但辅以营养治疗可以降低这种化疗副作用[7]。有研究认为,营养剂的补充可能会通过增加接受化疗的癌症患者的脂肪量和/或维持其身体成分来改善营养状况,并缓解疲劳症状

[8]。

目前国内研究, 针对消化道恶性肿瘤患者营养状态对化疗疗效的影响尚未明确。食管癌、胃癌、结直肠癌已引起患者营养不良。本研究拟对这三种接受化疗的肿瘤患者研究进行营养干预, 然后通过评估营养干预前后的营养指标、免疫指标和炎症指标, 衡量营养干预对患者的影响。

2. 材料和方法

2.1. 临床资料

2.1.1. 入组患者的入选、排除和退出标准

选取 60 例于 2021.02-2022.02 期间收治的晚期一线消化道恶性肿瘤患者作为研究对象。通过: ① 营养风险筛查 2002 (nutritional risk screening 2002, NRS 2002)、② 患者主观整体评价法(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)、③ 生物电阻抗法(bioelectrical impedance analysis, BIA)进行营养风险筛查。根据风险高低纳入有营养风险的患者, 本研究已获得潍坊市人民医院伦理委员会审核并批准。书面知情同意书已由患者或者患者合法监护人提供。

入选标准: a) 病理标本明确初始诊断为晚期消化道恶性肿瘤患者(包括食管癌、胃癌、结直肠癌); b) 预期生存期超过 6 个月; c) 年龄 18~75 周岁, ECOG 评分 0~1 分; d) 至少接受 4 疗程住院治疗; e) 自愿参加本次研究。

排除标准: a) 不愿意留取血液标本者及行生物电阻抗分析的患者; b) 拟行免疫治疗的消化系统恶性肿瘤患者。

退出标准: a) 患者要求退出该观察性研究; b) 随访资料无法获得者。

2.1.2. 患者分组

采用随机数表法, 将符合纳/排条件的 60 例患者分为两组: 实验组(营养干预组)和对照组(无营养干预组)。每组各包含 30 例患者。两组患者的年龄、性别、平均体重指数(body mass index, BMI)等无统计学差异, 具有可比性。

实验组: 在化疗期间对实验组同意肠内/外营养的患者进行肠内/外营养支持治疗, 并给予个体化膳食指导。

对照组: 在化疗期间给予个体化膳食指导。

2.1.3. 监测指标

下列指标在患者化疗开始前以及化疗治疗后的第 6 周和 12 周检测。

① 普通营养指标: 测定患者血红蛋白水平和血清白蛋白水平; 收集患者 PG-SGA 评分; 进行 BIA 检测;

② 免疫营养指标: 取患者静脉血, 以酶联免疫吸附试验, 检查患者淋巴细胞亚群, 以及 IgA、IgG 和 IgM 水平;

③ 炎症指标: 取肘静脉血, 以放射免疫法, 测定患者血清白介素(interleukin, IL)-1 和 IL-6 水平;

④ 营养不良风险评估: 按 NRS2002 量表对患者进行评估;

⑤ 化疗相关不良反应: 按常见不良反应事件评价标准 4.0 版, 记录各患者化疗后出现的不良反应;

⑥ 化疗疗效: 按实体瘤疗效评价标准, 结合患者复查结果进行疗效评价。

2.2. 统计学方法

SPSS 23 软件进行数据统计分析。计量资料使用平均数±标准差表示; 计数资料使用百分率(%)表示。

计量资料, 首先进行各组的正态分布检验, 组间比较前行方差齐性检验, 后采用 t 检验或者 Mann-Whitney 检验比较组间差异。计数资料组间比较采用 χ^2 检验; 若出现理论频数 < 5 时, 采用 Fisher 确切概率法。若 $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 治疗前后两组患者营养指标比较

3.1.1. PG-SGA 和 BIA 指标比较

化疗治疗后, 营养干预组营养指标 BMI、三头肌皮褶厚度、上臂围和 Inbody 评分较治疗前数值增大, 差异存在统计学意义($P < 0.01$)。对照组各指标在干预前后无明显变化。见表 1。

Table 1. Comparison of nutritional indicators between two groups of patients before and after treatment

表 1. 治疗前后两组患者营养指标对比

时间	组别	BMI	三头肌皮褶厚度	上臂围	Inbody 评分
干预前	对照组	19.3 ± 2.2	5.8 ± 1.8	16.2 ± 2.2	68 ± 6
	实验组	18.0 ± 1.5	5.5 ± 1.3	16.0 ± 2.5	67 ± 4
干预后	对照组	19.8 ± 1.5	6.3 ± 1.4	17.6 ± 1.9	70 ± 5
	实验组	20.0 ± 1.3**	7.1 ± 1.3**	19.8 ± 1.8**	75 ± 3**

3.1.2. 血清蛋白指标和 PG-SGA 评分比较

与营养干预前相比较, 实验组血红蛋白、白蛋白数量均明显升高($P < 0.01$)。而且干预后, 实验组血红蛋白、白蛋白数量明显高于对照组($P < 0.05$)。而且, PG-SGA 评分较干预前明显降低, 差异存在统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

Table 2. Comparison of serum protein indicators (g/L) and PG-SGA scores between two groups of patients before and after treatment

表 2. 治疗前后两组患者血清蛋白指标(g/L)和 PG-SGA 评分对比

时间	组别	血红蛋白	白蛋白	PG-SGA
干预前	对照组	107.6 ± 12.6	30.9 ± 2.7	4.2 ± 1.7
	实验组	105.6 ± 11.8	30.7 ± 2.0	5.0 ± 1.7
干预后	对照组	113.4 ± 10.3	32.8 ± 2.6	3.2 ± 1.4*
	实验组	125.8 ± 9.4**#	38.4 ± 3.6**#	2.9 ± 1.2***

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 与本组治疗前相比较; # $P < 0.05$, 与治疗后的对照组相比较。

3.2. 治疗前后两组患者免疫营养指标比较

两组干预后 IgA、IgG、CD⁴⁺/CD⁸⁺ 指标均出现升高, 相比治疗前差异具有统计学意义($P < 0.05$), 而且两组干预后, 实验组的三个指标高于对照组($P < 0.05$)。营养干预后, 实验组 IgM 明显升高, 相比治疗前差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

3.3. 治疗前后两组患者炎症指标比较

干预后, 实验组 IL-1 和 IL-6 水平均出现下降, 相比治疗前差异具有统计学意义($P < 0.01$); 而且两组干预后, 实验组的 IL-1 和 IL-6 水平均低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

Table 3. Comparison of immune and nutritional indicators (g/L) between two groups of patients before and after treatment
表 3. 治疗前后两组患者免疫营养指标(g/L)对比

时间	组别	IgA	IgG	IgM	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺
干预前	对照组	3.1 ± 0.7	8.6 ± 1.1	0.8 ± 0.7	1.5 ± 0.3
	实验组	3.2 ± 0.6	8.8 ± 1.3	0.8 ± 0.6	1.4 ± 0.5
干预后	对照组	4.1 ± 1.3*	9.8 ± 1.6*	0.9 ± 0.4	1.9 ± 0.4*
	实验组	5.0 ± 1.4**#	11.4 ± 1.9**#	1.1 ± 0.7*	2.9 ± 0.6**#

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与本组治疗前相比较; # $P < 0.05$, 与治疗后的对照组相比较。

Table 4. Comparison of inflammatory indicators (ng/L) between two groups of patients before and after treatment
表 4. 治疗前后两组患者炎症指标(ng/L)对比

组别	IL-1		IL-6	
	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	8.6 ± 0.6	8.2 ± 0.7	4.1 ± 0.2	3.8 ± 0.5
实验组	8.7 ± 0.8	7.5 ± 0.6**#	4.2 ± 0.3	3.3 ± 0.4**#

3.4. 两组患者不良反应及疗效比较

两组患者均未发生四级不良反应。对照组出现 5 例三级骨髓抑制。营养干预后, 对照组部分缓解率为 23.3% (7/30), 实验组为 36.7% (11/30)。

4. 讨论

癌症中, 化疗治疗法可能会使癌症患者体重减轻, 甚至增加营养不良的风险。因此, 化疗后的癌症患者需要足够的营养干预, 以维持体重, 增加抵抗力, 获得更好的治疗结局和预后[9]。化疗后, 消化道肿瘤患者常出现局部炎症、吞咽困难、疼痛等症状, 影响进食, 造成营养不良, 影响化疗效果[10]。目前, 营养支持和干越已逐渐成为肿瘤治疗的重要组成部分。本项目由肿瘤科室与临床营养科合作, 选取食管癌、胃癌、结直肠癌三种营养不良发生率较高的消化道恶性肿瘤作为研究对象, 对营养评分较低的患者进行营养干预, 并分别于化疗治疗后监测 BMI、PG-SGA, 行 BIA 检测, 并采集静脉血检查血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞亚群等指标, 分析两组患者化疗前后的营养指标、化疗疗效和免疫状态, 以提高对晚期消化道恶性肿瘤患者的营养评估的准确性和营养干预的合理性。

癌症恶病质的发病机制是复杂和多因素的, 但食物摄入的减少会导致进行性消耗。填补推荐食物摄入量与实际食物摄入量之间的差距, 是预防和治疗恶病质的关键步骤。我们的研究显示, 在化疗期间, 进行营养干预对可以增加消化道肿瘤患者的身体健康状况, 包括 BMI、上臂围、褶皱厚度等。而且, 本研究结果显示, 营养干预可以改善患者在化疗后的免疫状态, 减少患者的炎症反应。Bumrungpert A 等人的研究表明补充乳清蛋白等营养物质可以提高癌症化疗患者的谷胱甘肽水平, 改善营养状况和免疫功能[11]。有研究证实, 术前及术后肠内营养可改善影响患者前白蛋白水平和体液免疫(IgA, IgG)水平[12]。以往研究表明, 肠内营养支持可以降低白细胞、C-反应蛋白和 TNF- α 水平, 减轻患者术后炎症反应[13]。已有的研究表明, 在食管癌患者放疗过程中, 给予患者合适的个体化营养支持, 可以改善血清白蛋白、血红蛋白、淋巴细胞亚群和转铁蛋白水平[14]。本研究发现营养干预可以炎症因子 IL-1 和 IL-6 的水平, 减少炎症反应。

营养补充剂对提高肿瘤患者的放/化疗耐受性, 改善肿瘤患者放/化疗期间的营养状况具有重要的作

用, 甚至能延长患者生命周期。而且, 我们的研究结果表明, 营养干预可以提高消化道肿瘤患者的化疗疗效, 减少化疗不良反应。本研究对营养不良组进行个体化膳食指导和肠内营养, 更利于患者营养状态的改善。本研究主要纳入存在营养不良风险的晚期消化道恶性肿瘤患者为主要研究对象, 更具有临床意义及实用价值。本研究将系统的临床数据与生物标本的收集相结合分析, 也为营养干预对免疫治疗的辅助作用奠定基础。

5. 结论

总之, 通过对存在营养风险和营养不良的晚期消化道恶性肿瘤患者进行营养干预, 可以有效改善该类患者的营养状态, 缓解炎症反应, 提高化疗疗效和免疫状态。营养干预可以改善患者的生活质量。在将来的研究中, 将进一步探索营养干预对化疗、放疗、分子靶向及免疫治疗等的影响, 明确营养干预联合抗肿瘤对患者的积极意义的影响。

参考文献

- [1] Assarzadegan, N. and Montgomery, E. (2021) What Is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **145**, 664-677. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0665-RA>
- [2] 冉杰. 临床常见消化系统疾病流行病学调查分析[J]. 科学养生, 2021, 24(12): 225.
- [3] Deftereos, I., Kiss, N., Isenring, E., et al. (2020) A Systematic Review of the Effect of Preoperative Nutrition Support on Nutritional Status and Treatment Outcomes in Upper Gastrointestinal Cancer Resection. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, **46**, 1423-1434. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.04.008>
- [4] Jacobson, R., Gurd, E.N. and Pimiento, J.M. (2023) Long-Term Nutrition Alterations after Surgery for Gastrointestinal Cancers. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, **38**, 721-730. <https://doi.org/10.1002/ncp.11035>
- [5] 刘伟, 王艳, 于洋, 陈占峰, 庄加红, 房绍馨, 许崇祥. 预后免疫营养指数与腹腔镜结肠癌患者预后的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 12703-12711.
- [6] Barreira, J.V. (2021) The Role of Nutrition in Cancer Patients. *Nutrition and Cancer*, **73**, 2849-2850. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1839519>
- [7] Laviano, A., Di Lazzaro, L. and Koverech, A. (2018) Nutrition Support and Clinical Outcome in Advanced Cancer Patients. *The Proceedings of the Nutrition Society*, **77**, 388-393. <https://doi.org/10.1017/S0029665118000459>
- [8] Kim, S.H., Lee, S.M., Jeung, H.C., et al. (2019) The Effect of Nutrition Intervention with Oral Nutritional Supplements on Pancreatic and Bile Duct Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Nutrients*, **11**, 1145. <https://doi.org/10.3390/nu11051145>
- [9] Chen, Y., Wu, X., Wei, X., et al. (2021) The Effect of Oral Nutritional Supplement Therapy on Nutritional Status and Quality of Life in Patients with Esophageal Cancer Undergoing Radiotherapy and Chemotherapy: A Protocol for Randomized Controlled Trial. *Medicine*, **100**, e25342. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025342>
- [10] 陈博, 徐阿曼, 胡孔旺, 等. 围手术期消化道肿瘤患者营养风险与营养支持情况分析[J]. 安徽医药, 2016, 20(2): 271-274.
- [11] Bumrungpert, A., Pavadhgul, P., Nunthanawanich, P., et al. (2018) Whey Protein Supplementation Improves Nutritional Status, Glutathione Levels, and Immune Function in Cancer Patients: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *Journal of Medicinal Food*, **21**, 612-616. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.4080>
- [12] Chen, J., Zou, L., Sun, W., et al. (2022) The Effects of Nutritional Support Team Intervention on Postoperative Immune Function, Nutritional Statuses, Inflammatory Responses, Clinical Outcomes of Elderly Patients with Gastric Cancer. *BMC Surgery*, **22**, 353. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01784-9>
- [13] Li, K., Xu, Y., Hu, Y., et al. (2020) Effect of Enteral Immunonutrition on Immune, Inflammatory Markers and Nutritional Status in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: A Randomized Double-Blinded Controlled Trial. *Journal of Investigative Surgery: The Official Journal of the Academy of Surgical Research*, **33**, 950-959. <https://doi.org/10.1080/08941939.2019.1569736>

-
- [14] 陈玉莲, 陈凡, 马建青. 食管癌患者放疗时行营养干预后的相关指标变化研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 7021-7025.