

儿童肿瘤患者的营养支持

魏文锋 综述,李全达 审校

(内蒙古妇幼保健院小儿外科,内蒙古 呼和浩特 010020)

[中图分类号] R73 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)05-0678-04

随着医疗水平的不断提高,手术、放疗、化疗极大地提高了儿童恶性肿瘤的治愈率^[1]。目前在发达国家总体治愈率超过 70%,预计 2010 年可到 85%。但与此同时,因肿瘤本身或肿瘤治疗副作用的影响所导致的营养不良,特别是蛋白质/热量营养不良(PEM),削弱了患儿对各种治疗的耐受性,增加并发症,影响存活率^[2]。因此,准确评价患儿的营养状况,适时采取合理有效的营养支持手段,积极预防或纠正营养不良,以期提高患儿的生活质量和延长其生存期。

本文就肿瘤患儿的营养评价,营养不良的发病机制,营养状况的诊断及营养状况对治疗和预后的作用和意义,肿瘤患儿的营养支持做一综述。

1 营养评价

正确评价患儿的营养状况,可有助于营养不良的早期发现,判断营养不良的程度和诱因,指导制定合理的营养支持方案,评估营养支持的效果^[3]。

营养评价的理想方法应该简便、易行、有效,具有较高的特异性、敏感性和可重复性,能够用于疾病的诊断、治疗、复发和治愈全过程,及时准确反映患者的营养状况。目前缺乏营养评价的金标准,需要靠人体测量、相关生化指标、膳食调查和其他方法来综合评价肿瘤患儿的营养状况。

1.1 人体测量

人体测量值身高、体重是临床上最为常用的指标^[4]。对照正常儿童年龄/身高(HFA)、年龄/体重(WFA)、身高/体重(WFH)可做出评价。另外肱三头肌皮褶厚度(TSFT)是判断脂肪储存状况的常用指标;中上臂围(MUAC)则可同时反映肌肉和脂肪的含量。几项随机性研究表明^[5,6],上臂测量指标

可以较准确地反映儿童的营养状况。

1.2 生化检测

临床上较为常用的生化检测指标包括白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白,对于肿瘤患儿的营养状况的评价起到一定作用。但由于它们是急性期蛋白,其水平受其他因素的影响,如发热和感染,所以只有在疾病稳定期才能用于营养评价。另外,肿瘤患儿的上述蛋白质水平经常是降低的,与营养状况不相关。如前白蛋白指标不能用于 ALL 和实体瘤患儿的营养状况评价。临床需要建立准确反映肿瘤患儿的营养状况的生化检测指标。

1.3 膳食调查

膳食调查是营养评价的重要一环。通常采用 24 h 膳食回顾对患儿的膳食摄入进行评估计算,与推荐摄入量标准(DRI)比较,将低于 70% DRI 定义为能量摄入不足。

1.4 其他方法

其他营养评价的方法包括人体组成测量,测定身体水的含量(重水或¹⁸O 稀释法),生物电阻抗,中子活化,⁴⁰K 测定,双能 X 线吸收(DXA)。DXA 标准已快速为临床所接受,精确度较高。

2 营养不良的发病机制

营养不良的发生是一个渐变的过程,依能量损耗和能量储存是否平衡而定^[7]。

肿瘤患者所利用的葡萄糖来自膳食、糖原异生和氨基酸转变而来的葡萄糖。肿瘤细胞将葡萄糖降解为乳酸。乳酸必须由肝脏再利用,这个过程需要大量的能量消耗。研究发现晚期肿瘤患者的三羧酸循环明显增强,它需要动用肌肉蛋白质及摄入的大部分氨基酸,如糖原异生。同时,正常巨噬细胞针对

[收稿日期]2008-03-14;[修回日期]2008-04-18
[作者简介]魏文锋,男,蒙古族,大学,副主任医师。主攻方向:小儿普外疾病,小儿肿瘤。

肿瘤产生肿瘤坏死因子,也会造成体内脂肪含量严重降低。其他的单核细胞因子,如 IL-1, IL-6 也能引起代谢改变,包括蛋白质的降解、白蛋白合成的减少。

研究发现^[8,9],恶性肿瘤患儿的静息能量消耗(REE)与正常值比较,差异无显著性。恶性肿瘤患儿个体间差异很大,他们同时存在能量摄入不足使机体的反应性能量消耗下降与肿瘤生长加快机体代谢,两者的动态平衡最终决定了机体的能量代谢水平。

临床发现肿瘤患者经常发生能量失衡,包括脂肪和蛋白质降解的增加及糖代谢的能量消耗变化。这些结果导致净能量的丢失,体重减轻,特别是瘦体组织减少。另外,在肿瘤治疗过程中^[10],患儿有不同程度的食欲减退、味觉障碍、恶心和呕吐、腹泻和吸收不良、肠梗阻以及感染等,这些都是造成营养不良的危险因素,分析造成营养不良的各种危险因素的影响力大小,有助于治疗。

3 营养状况与肿瘤治疗

对于 ALL 患儿的营养问题研究较为详实,因此常以 ALL 病例来探讨营养状况与肿瘤治疗的关系。

3.1 肿瘤诊断时营养状况

Jaime-Perez 等^[11]研究了 102 名墨西哥 ALL 患儿,未诊断出营养不良的患儿。Uderzo 等^[12]对 173 名意大利新诊白血病患者进行临床研究,发现白血病患者与有一般危险性疾病的患儿的营养状况没有差别。Corera Sanchez 等^[13]研究了 21 名的西班牙肿瘤患儿,以人体测量指标评价,其中 3 人(14%)有轻度营养不良。Delbecque-Boussard 等^[14]测定了 15 名法国低风险性 ALL 患儿的人体测量指标、瘦体水平、能量摄入、静息能量消耗和生化指标,与对照组比较没有营养不良发生。以上的研究表明 ALL 患儿在肿瘤诊断时,营养不良的发生率很低。

3.2 治疗中的营养状况

上述 4 组研究中有 3 组在治疗中做了营养评价。在诊断后的第 2 个月,墨西哥组高危患者的营养状况改变较大(以上臂肌肉丢失超过 10% 来定义),分析可能是由于接受化疗的原因。法国组低危 ALL 患者在治疗的第 22,36 和 71 天,进行营养评价,没有发生营养不良。西班牙组患儿中有极轻度营养不良。对于发生了营养不良的肿瘤患儿,给予膳食补充剂治疗,在随访中,90% 的患者的身体指标正常,ALL 患者的恢复最明显。总之,由于治疗方法的不同和病情的差异,肿瘤患者在治疗中可能会

出现营养不良。

3.3 营养状况和治疗耐受

对于营养不良的 ALL 患者,需要降低化疗强度。一项随机研究,17 名患有 IV 期神经母细胞瘤的儿童在治疗初期的 21 天中营养状况良好,但在随后 10 周的治疗期内,对治疗的耐受性明显降低。而适时给予营养支持,则可以改善治疗耐受性。13 名 Wilms 肿瘤患者,随机选出 7 名接受中心静脉营养,6 名接受周围静脉营养(PPN)加上肠内补充剂(ES),对于治疗耐受性两组差异无显著性。对于 PEM 患者,在预防患者对治疗的不耐受现象,CPN 优于 PPN 和 ES^[15-17]。

需要注意的是 ALL 治疗中会有体重增加的现象,特别是接受地塞米松治疗的儿童。体重增加的原因是由于地塞米松增加了生长抑素对垂体的作用,抑制了生长激素的反应。

总之,有证据表明对化疗的耐受性受营养不良的影响。逆转或预防这种副作用的能力与化疗的强度呈负相关,与营养干预的维护呈正相关。要重视和把握好这些相互关联。

3.4 营养状况和并发症

与成年人不同,儿童处于生长发育阶段,在抗肿瘤治疗过程中有维持生长发育的需要。PEM 会导致免疫力的降低,增加了疾病易感性和主要组织器官功能障碍。18 名营养不良的新诊实体瘤和复发白血病患者,17 名患儿无细胞免疫反应,经过 28 天的 CPN 支持约 2/3 的患儿逆转,说明营养状况的改善有助于免疫功能的恢复。

临床研究发现营养不良与感染的发生紧密相关。与患有相似肿瘤的对照组比较,44 名肺孢子虫感染的肿瘤患儿的平均体重降低,血清白蛋白水平显著降低。此外,39 名死于恶性营养不良的南非患儿,其中 3 人检出卡氏肺囊虫,而营养状况良好的患儿则没有检出卡氏肺囊虫。另外一项研究,64 名白血病患者中 20 名,营养状况与感染率呈明显负相关,30 名实体瘤患者则不存在这种联系。ALL 患儿也有类似的结果报道。

总之,营养不良、免疫力的降低和感染的发生存在相互关系。营养补充可能会降低感染,但我们目前所掌握的证据还不足以证明。肿瘤患儿营养不良所致的其他脏器损伤的证据就更少了,因此需要进一步研究揭示营养不良的并发症,通过营养补充来预防或减少这些副作用。

3.5 营养状况和预后

营养状况在可作为肿瘤患儿治疗预后的指标。

实体瘤和淋巴瘤患儿诊断时,已经发生营养不良患者的存活率低于营养状况良好者。对于实体瘤患儿来讲,营养状况和预后的关系密切,但对于转移癌则关系不大。18名新诊IV期神经母细胞瘤患儿,营养不良和营养状况正常的各占一半,其中营养不良患儿治疗后一年复发和死亡的明显高出对照组。43名有标准危险度的ALL的墨西哥儿童,16名营养不良的儿童5年存活率明显低于对照组(分别为26%,83%)。临床资料证明,实体瘤患儿的营养状况与肿瘤的复发直接相关;原位癌或淋巴瘤患儿营养状况与存活率相关。

营养状况对预后的影响存在不一致的研究报道。英国的一项研究,1 025名ALL患儿以BMI评价的营养状况与预后的关系,结果是阴性的($P=0.72$)。土耳其的一项研究,47名肿瘤患者在诊断时、开始治疗3个月后和治疗终点分别测定营养状况,与标准值比较营养指标的平均值没有明显变化,存活率也没有什么不同。

总之,营养不良和存活预后差的直接关系的证据是不统一的。这在某种程度上反映出营养状况判定方法的不同,恶性疾病的本质和程度的不同,抗肿瘤药物的不同,医疗护理的不同。

4 营养支持与肿瘤治疗

一般来讲,超过10天不能正常进食或自主进食量不足以满足正常生理功能与生长发育的要求,应该进行营养干预。营养干预对于肿瘤患儿维持抗肿瘤治疗有着重要意义。

4.1 营养支持的指征

营养干预应该在具有以下特征之一的患儿中进行:①与自身健康时比较,体重降低15%以上;②身高/体重小于正常对照90%;③中上臂围(MUAC)小于正常对照5%;④血清白蛋白浓度小于32 g/L。

4.2 营养支持的方法

对肿瘤患儿的营养支持包括三个方面:①饮食咨询、纠正喂食、鼓励自主进食;②肠内营养,包括鼻胃、鼻肠管饲和胃、肠造口喂养;③肠外营养,包括中央和周围静脉营养。

无论选择哪种营养支持途径,均要了解肿瘤患儿的营养需要量。一般来讲,能量为每日40~50 kcal/kg,蛋白质为每日1.5~2.0 g/kg,非蛋白热量由葡萄糖和脂肪双能源供给。此外,有证据显示,肠内营养中配方添加谷氨酰胺精氨酸、核苷酸和 ω -3多不饱和脂肪酸,可提供免疫和代谢的益处。消化

功能差的患儿的营养配方,以氨基酸或短肽作为蛋白质来源,低聚糖为糖类来源及低脂肪含量或采用中链甘油三酯作为部分脂肪来源。

肠内营养是一种相对简单而有效的营养支持方法,与肠外营养比较优势在于:符合肠道正常生理功能、预防肠黏膜萎缩、维护肠道正常菌群、减少肠道细菌移位、防止脂肪肝和胆囊炎的发生,物美价廉。使用前提是患儿的肠道有功能。

对于不能或不能完全经肠道营养的患儿,肠外营养是重要的营养支持措施,可提高患儿对治疗的耐受性,改善患儿的营养状态。静脉营养配方如下:每100 mL营养液含10%葡萄糖42 mL,50%葡萄糖10 mL,10% NaCl 1.8 mL,15% KCl 1 mL,7%凡命30 mL,20%脂肪乳13 mL,其中脂溶性维生素1 mL。以每公斤体重100 mL营养液补给。

5 评 论

营养支持对改善肿瘤患儿的营养不良、免疫功能、减少并发症和死亡率的效果,有关文献报道的结果不一致。其原因在于前瞻性的随机性临床研究(PRCTs)的设计存在弊端:①对营养状况的不同定义;②营养评价方法的不同;③疾病和病程的选择性偏移;④小样本;⑤营养支持的方案选择与实施;⑥将并发症与病死率作为独立的评价预后的指标。

针对以上问题,在今后的研究中应该注意以下方面:①统一营养状况的标准定义;②建立特异灵敏的营养评价指标或方法。如上臂测量指标用于营养状况的评估,优于身高和体重的测量;动态的体重变化对营养评定更有意义,当1周内体重比平时下降超过1%~2%,1个月内下降超过5%,3个月内下降超过7.5%,6个月内下降超过10%,表明营养不良的严重程度。③入选病历尽可能细化肿瘤类型和分期,使得营养支持的效果能够体现。④涉及到TPN的营养支持,要排除TPN本身潜在的感染并发症。⑤应该以瘦体组织的增加、儿童的生长发育、功能状态和生活质量等作为临床终点指标,作为评价营养支持有效与否的标准。

对于那些营养不良的、不能正常摄食的、需要手术而又伴有营养不良的、需要化学药物和放射治疗的肿瘤患儿,营养支持显得尤为重要。合理有效的营养支持对肿瘤患儿的营养状况和生活质量的改善、对肿瘤治疗和预后的影响有待于进一步研究证实^[18]。

[参 考 文 献]

[1] Stull VB, Snyder DC, Demark-Wahnefried W. Lifestyle interventions in cancer survivors: designing programs that meet the needs of this vulnerable and growing population [J]. J Nutr, 2007, 137 (1 Suppl):243S-248S.

[2] Martin E, Belleton F, Lallemand Y, Goy F, Perol D, Bachmann P, et al. Malnutrition in pediatric oncology: prevalence and screening [J]. Arch Pediatr, 2006, 13(4):352-357.

[3] Davies M. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition [J]. Eur J Oncol Nurs, 2005, 9(S2):S64-73.

[4] Nething J, Ringwald-Smith K, Williams R, Hancock ML, Hale GA. Establishing the use of body mass index as an indicator of nutrition risk in children with cancer [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2007, 31(1):53-57.

[5] Smith DE, Stevenson MCG, Booth IW. Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood: common but mostly missed [J]. Eur J Pediatr, 1991, 150(5):318-322.

[6] Oguz A, Karadeniz C, Pelit M, Hasanoglu A. Arm anthropometry in evaluation of malnutrition in children with cancer[J]. Pediatr Hematol Oncol, 1999, 16(1):35-41.

[7] Argiles JM. Cancer-associated malnutrition [J]. Eur J Oncol Nurs, 2005, 9(Suppl 2):S39-50.

[8] Green GJ, Weitzman SS, Pencharz PB. Resting energy expenditure in children newly diagnosed with stage IV neuroblastoma[J]. Pediatr Res, 2008, 63(3):332-336.

[9] Bergkvist K, Wengstrom Y. Symptom experiences during chemotherapy treatment-with focus on nausea and vomiting[J]. Eur J Oncol Nurs, 2006, 10(1):21-29.

[10] Mejia-Arangure JM, Fajardo-Gutierrez A, Bernaldez-Rios R, Rodriguez-Zepeda MC, Espinoza-Hernandez, Martinez-Garcia MC. Nutrition state alterations in children with ALL during induction and consolidation of chemotherapy [J]. Arch Med Res,1997, 28 (2):273-279.

[11] Jaime-Perez JC, Gonzalez-Llano O, Herrera-Garza JL, Gutierrez-Aguirre H, Vazquez-Garza E, Gomez-Almaguer D. Assessment of nutritional status in children with acute lymphoblastic leukemia in Northern Mexico: A 5-year experience [J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(2 Suppl):506-508.

[12] Uderzo C, Rovelli A, Bonomi M. Nutritional status in untreated children with acute lymphoblastic leukemia as compared with children without malignancy[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1996, 23(1):34-37.

[13] Corera Sanchez M, Ariceta Iraola G, Navajas Gutierrez A, Sasieta Altuna M, Bezanilla Regato JL. Nutritional study of children with cancer[J]. An Esp Pediatr, 1992, 36(4):277-280.

[14] Delbecque-Boussard L, Gottrand F, Atego S, Nelken B, Mazinque F, Vic P, et al. Nutritional status of children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study [J]. Am J Clin Nutr, 1997, 65(1):95-100.

[15] Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G, et al. A multidisciplinary review of nutrition considerations in the pediatric oncology population: a perspective from children's oncology group [J]. Nutr Clin Pract, 2005, 20(4):377-393.

[16] Okur A, Ezgu FS, Tumer L, Cinasal G, Oguz A, Hasanoglu A, et al. Effects of oral glutamine supplementation on children with solid tumors receiving chemotherapy [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2006, 23(4):277-285.

[17] Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. The influence of early supplement of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2006, 30(4):222-230.

[18] Ladas EJ, Sacks N, Brophy P, Rogers PC. Standards of nutritional care in pediatric oncology: results from a nationwide survey on the standards of practice in pediatric oncology. A Children's Oncology Group study [J]. Pediatr Blood Cancer, 2006, 46(3):339-344.

[19] Carlson CA, Hobbie ML, Brogna M, Ginsberg JP. A multidisciplinary model of care for childhood cancer survivors with complex medical needs [J]. J Pediatr Oncol Nurs, 2008, 25(1):7-13.

(本文编辑:吉耕中)