

· 共识、指南与标准 ·

营养不良的五阶梯治疗

石汉平, 许红霞, 李苏宜, 曹伟新, 李薇, 巴一, 陈公琰, 王昆华, 齐玉梅, 陈子华, 于康, 江华, 胡雯, 丛明华, 陈俊强, 李增宁, 方玉, 葛声, 王新颖, 林源, 管文贤, 罗琪
(中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会, 广州 510080)

营养不良(本文特指营养不足)无论在住院患者、还是社区人群都是一个严重问题,老年人、恶性肿瘤及其他良性慢性消耗性疾病患者是营养不良的高发人群。营养不良的严重后果众所周知,而营养不良的规范治疗仍然是一个有待讨论的问题。我们认为:营养不良治疗的基本要求应该是满足能量、蛋白质、液体及微量营养素的目标需要量,即要求四达标;最高目标是调节异常代谢、改善免疫功能、控制疾病(如肿瘤)、提高生活质量、延长生存时间。营养不良的规范治疗应该遵循五阶梯治疗原则^[1](见图1):首先选择营养教育,然后依次向上晋级选择口服营养补充(oral nutritional supplements, ONS)、全肠内营养(total enteral nutrition, TEN)、部分肠外营养(partial parenteral nutrition, PPN)、全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)^[2]。参照 ESPEN 指南建议,当下一阶梯不能满足 60% 目标能量需求 3~5 天时,应该选择上一阶梯^[3,4]。

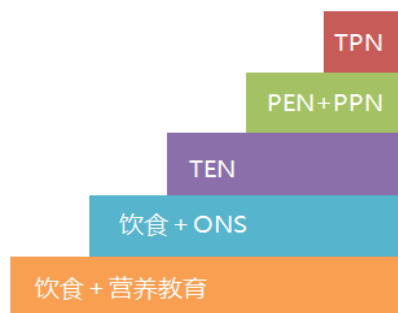


图 1 营养不良患者营养干预五阶梯模式

注: TPN, total parenteral nutrition, 全肠外营养; TEN, total enteral nutrition, 全肠内营养; PPN, partial parenteral nutrition, 部分肠外营养; PEN, partial enteral nutrition, 部分肠内营养; ONS, oral nutritional supplements, 口服营养补充; 营养教育包括营养咨询、饮食指导与饮食调整。

对营养不良患者实施营养治疗时,起始给予能量(非目标需要量)一般按照 20~25kcal/(kg·d)(此处体重为非肥胖患者的实际体重,下同)计算。营养不良程度越重、持续时间越长,起始给予能量越低,如 10~15kcal/(kg·d),以防止再喂养综合

征。患者的目标需要量应该根据患者的年龄、活动、营养不良严重程度、应激状况等调整为个体化能量需求,见表 1。蛋白质目标需要量一般可按 1~1.2g/(kg·d) 计算,严重营养不良者可按 1.2~2g/(kg·d) 给予^[3]。如果条件具备,用代谢间间接测热法检测患者的实际能量消耗可能更为准确。营养不良治疗的基本要求是满足 90% 液体目标需求、≥70% (70%~90%) 能量目标需求、100% 蛋白质目标需求及 100% 微量营养素目标需求的营养不良治疗四达标。

表 1 能量需求的校正系数

因素	校正量
年龄 ≥70 岁	-10%
营养不良程度 中度	+5%
重度	+10%
活动情况 自由活动	+30%
应激 发热 >37℃, 每 1℃	+10%
未控制的重度疼痛 (疼痛评分 ≥7 分)	+10%
小手术	+0%~10%
长骨骨折	+15%~30%
恶性肿瘤	+10%~30%
腹膜炎 / 脓毒症	+10%~30%
严重感染 / 多发创伤	+20%~40%
多器官功能衰竭综合征	+20%~40%
烧伤	+20%~200%

1 第一阶梯: 饮食 + 营养教育

饮食 + 营养教育是所有营养不良患者(不能经口摄食的患者除外)首选的治疗方法,是一项经济、实用而且有效的措施,是所有营养不良治疗的基础。轻度营养不良患者使用第一阶梯治疗即可能完全治愈。营养教育包括营养咨询、饮食指导及饮食调整,具体内容涉及:

1.1 评估营养不良严重程度 采用通用的营养评估方法如主观整体评估(subjective global assessment, SGA)、患者主观整体评估(patients generated subjective global assessment, PG-SGA)、微型营养评估(mini-nutritional assessment, MNA)等方法对不同患者的营养不良进行评估,判断营养不良的严重(轻、中、重)程度,为进一步治疗提供指导^[5]。

通讯作者: 石汉平, 电子邮箱: shihp@mail.sysu.edu.cn

1.2 判断营养不良类型 通过膳食调查、实验室检查、人体成分分析等手段明确营养不良的类型,如能量缺乏型(marasmus 综合征)、蛋白质缺乏型(kwashiorkor 综合征)、蛋白质-能量混合缺乏型(marasmic kwashiorkor 综合征,或 protein-energy malnutrition, PEM),从而使营养治疗更加有针对性。

1.3 分析营养不良的原因 了解患者的家庭、社会、文化、宗教信仰、经济状况,了解疾病的病理生理、治疗情况及其对饮食和营养的影响,从而分析患者营养不良的原因,如经济拮据、照护不周、食物色香味问题、食欲下降、咀嚼障碍、吞咽困难、消化不良、胃肠道梗阻、排便异常、治疗干扰及药物影响等。

1.4 提供个体化饮食指导 在详细了解患者营养不良严重程度、类别及原因的基础上,提出针对性的、个体化的营养宣教、饮食指导及饮食调整建议,如调整饮食结构,增加饮食频次,优化食物加工制作,改善就餐环境等。

1.5 讨论或处理营养不良的非饮食原因 除外个体化饮食指导,还应该积极与患者及其亲属讨论营养不良的家庭、社会、宗教信仰及经济原因,与相关专家讨论导致营养不良的疾病以及心理、生理问题如疼痛、厌食、吞咽困难、药物影响等,寻求解决营养不良的办法。

Moreland SS^[6]对一组门诊肺癌患者进行营养教育(具体内容如图2所示),发现所有患者及其亲属均一致认为营养教育是有益的。PG-SGA评分越高、营养状况越差,患者打电话进行营养咨询的频次越多;C反应蛋白越高,体能越差。在为期12周的营养教育过程中,所有患者的白蛋白水平没有继续下降,而是维持稳定、甚至升高。



图2 肿瘤患者营养教育的基本内容

2 第二阶梯：饮食 +ONS

ONS的英文在Pubmed主题词上一共有8种不同的表述,分别是oral nutrition(al) supplement、oral nutrition(al) supplements、oral nutrition(al) supplementation、oral nutrition(al) support。2006年ESPEN指南将ONS的英文全称统一为“oral nutritional supplements”,并定义为:“Supplementary oral intake of dietary food for special medical purposes in addition to the normal food,除了正常食物以外,补充性经口摄入特殊医学用途(配方)食品”^[7]。顾名思义,口服营养补充是以特殊医学用途(配方)食品(food for special medical purposes, FSMP)经口服途径摄入,补充日常饮食的不足。研究发现,每天通过ONS提供的能量大于400~600kcal才能更好地发挥ONS的作用。

如果饮食+营养教育不能达到目标需要量,则应该选择饮食+ONS。ONS的效果已经得到大量研究证实,其中病例数量大的一篇文章是Philipson TJ等^[8]2013年在Am J Manag Care上发表的研究报告,他们回顾性分析了美国the Premier Perspectives数据库2000~2010年的资料,在4400万成人住院患者中,有1.6%的患者使用了ONS,回归分析发现:ONS患者住院时间缩短2.3天(由10.9天缩短至8.6天,减少21.0%,95%CI=-2.42 to -2.16);ONS患者住院费用减少\$4734(由\$21,950减少至\$17,216,减少21.6%,95%CI=-\$4754 to -\$4714);ONS患者出院后30天内再次入院率降低2.3%(由34.3%下降至32.0%,减少6.7%,95%CI=-0.027 to -0.019)。结论认为:ONS可以缩短住院时间、节约医疗费用,减少30天再次入院风险。

3 第三阶梯：TEN

TEN特指在完全没有进食条件下,所有的营养素完全由肠内营养制剂(FSMP)提供。在饮食+ONS不能满足目标需要量或者一些完全不能饮食的条件下如食管癌完全梗阻、吞咽障碍、严重胃瘫,TEN是理想选择。肠内营养的优势已经有非常多的研究与讨论,本文无需赘述。营养不良条件下的TEN实施,多数需要管饲,常用的喂养途径有鼻胃管、鼻肠管、胃造瘘、空肠造瘘。在食管完全梗阻的条件下,优先选择胃、肠造瘘。TEN的输注方法有连续输注及周期输注两种,夜间的周期性输注法更加适合临床应用,因为白天患者多数需要接受各种各样的检查及操作,不能够完全、长期卧床接受TEN。实施TEN时,要注意掌握“一、二、三、四、五”,见表2。

表 2 实施 TEN 应该掌握的核心内容

	内容
一	一个原则, 即个体化, 根据每一位患者的实际情况选择合适的营养制剂及其量、输注途径及其方法
二	了解两个不耐受, 胃不耐受及肠不耐受, 前者多与胃动力有关, 后者多与使用方法不当有关
三	观察上、中、下三个部位; 上, 即上消化道表现, 如恶心、呕吐; 中, 即腹部, 观察腹痛、腹胀、肠型、肠鸣音; 下, 即下消化道表现, 如腹泻、便秘、大便次数、性质与形状
四	特别重视四个问题, 即误吸、反流、腹胀、腹泻
五	注意五个度: 输注速度、液体温度、液体浓度、耐受程度(总量)及坡度(患者体位, 30°~45°)

在一些特定情况下, TEN 不仅是一种营养补充手段, 而是一种独特的治疗方法, 单一(或完全)肠内营养(exclusive enteral nutrition, EEN)在克罗恩病(Crohn's disease, CD)治疗中的作用就是如此。2014 年 10 月, 欧洲儿童胃肠病学、肝病学及营养学学会(the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)和欧洲克罗恩病及结肠炎组织(the European Crohn's and Colitis Organization, ECCO)发布最新指南, 对尚未完全发育成熟的儿童及青少年 CD 患者, EEN 是诱导治疗的第一选择, 其安全性良好, 疗效优于皮质激素(corticosteroids)^[9]。实际上, EEN 并非仅仅适用于 CD 儿童, 同样适用于成年人^[10], 其对病情的缓解率高达 80%。对不能实施激素治疗的成年 CD 患者, 肠内营养是唯一的有效手段。研究还发现, 只有在完全没有任何食物的条件下, 肠内营养才表现出很好的抗炎效果, 所以 CD 的肠内营养治疗选择是 EEN, 而不是 PEN, 后者只是 CD 手术前的治疗手段。相对于 CD 来说, 肠内营养对溃疡性结肠炎的疗效较差。

4 第四阶梯: PEN+PPN

在 TEN 不能满足目标需要量的条件下, 应该选择 PEN+PPN, 或者说在肠内营养的基础上补充性增加肠外营养。尽管完全饮食或完全肠内营养是理想的方法, 但是, 在临床实际工作中 PEN+PPN 是更现实的选择, 对肿瘤患者尤为如此^[11]。因为厌食、早饱、肿瘤相关性胃肠病、治疗不良反应等使患者不想吃、吃不下、吃不多、消化不了, 此时的 PPN 或补充性肠外营养(supplemental parenteral nutrition, SPN)就显得特别重要。PEN 与 PPN 两者提供的能量比例没有一个固定值, 主要取决于肠内营养的耐受情况, 肠内营养耐受越好, 需要 PPN 提供的能量就越少, 反之则越多。不同能量密度的工业化多腔袋小容量肠外营养制剂为临床 PPN 的实施提供了极大的便利。

Shang E 等^[12]将 152 例连续进展期肿瘤患者

随机分为完全肠内营养组(TEN)及部分肠内营养+PPN 组(PEN+PPN), 两组间患者肿瘤诊断、分期、年龄、性别、体重、体质指数(body mass index, BMI)、生活质量(quality of life, QOL)、总能量及蛋白质摄入量均无显著差异。与 TEN 组比较, 治疗后 6 周, PEN+PPN 组体细胞群(body cell mass, BCM)显著增加(55% vs. 50.1%, $P<0.001$), 白蛋白显著升高(40.2g/L vs. 36.2g/L, $P=0.015$), QOL 显著改善(55.7 vs. 50.9, $P=0.035$); 治疗后 48 周, BMI 显著提高(21.9 vs. 20.5, $P=0.0149$)。累积中位生存时间显著延长(12.5 月 vs. 9.0 月, $P<0.0001$)。另一项前瞻性 RCT 研究进一步证实: PEN+PPN 可以显著改善姑息性化疗结直肠癌患者的 QOL、人体组成、化疗相关性不良反应、胃肠道症状, 并延长生存时间(16.7 月 vs. 10.2 月, $P<0.001$)^[13], (图 3)。

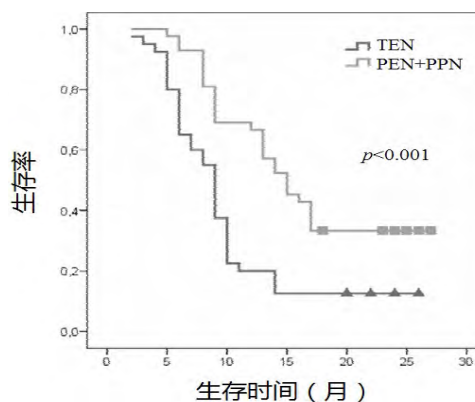


图 3 PEN+PPN 与 TEN 两组的 Kaplan - Meier 累积生存率 (n=82)

Richter E 等^[14]报告了一组进展期胰腺癌居家患者, 经营养咨询、饮食调整及 ONS 仍然不能纠正他们的营养不良, 于是进行家庭 PPN。回顾性分析将这些患者根据生存时间分为两组: 生存时间 >5 个月, 生存时间 1~4 个月, 两组患者接受的能量相同, 结果发现两组患者均从 PPN 中获益, 表现为生存时间延长、体重增加、食欲改善、体能增强; 生物电阻抗分析提示细胞水平上的改善, 如相位角(phase angle)、BCM、细胞外群(extracellular mass, ECM)、细胞内容(cell content)及 ECM/BCM 比值。其中早期接受 PPN 的患者获益更多, 他们认为生存时间长者获益更多的原因是 PPN 改善了营养不良, 使他们能够更好地接受化疗。综上所述, 对进展期肿瘤患者实施 PPN 有助于减轻化疗毒副作用, 提高治疗耐受力, 延长生存时间, 提高生活质量。

5 第五阶梯: TPN

在肠道完全不能使用的情况下, TPN 是维持患者生存的唯一营养来源。自从 1968 年 Dudrick SJ 及 Wilmore DW 等^[15,16]发表 TPN 可以维持动物及婴儿正常生长发育的著名论著以来, TPN 得到了长足的发展, 从 TPN 的路径、管道、制剂、配方、实施及护理等全方位取得了巨大进步, 成为临床上治疗肠道功能丧失患者的唯一依靠。其适应证如表 3。

表 3 TPN 的临床适应证

适应证	
1.	消化道功能丧失
2.	消化道不能被利用: 完全肠梗阻、腹膜炎、顽固性呕吐、严重腹泻、高流量肠痿、短肠综合征、严重吸收不良
3.	需要肠道休息: 如急性胰腺炎患者肠内营养不能实施时
4.	终末期患者, 有争议, 可能是一个相对适应证, 对部分患者有价值

决定选择 TPN 时, 除了参考上述适应证外, 还应该考虑患者的实际营养状况。Tapia MJ 等^[17]报告了一项前瞻性多中心研究, 该研究的目的是分析非重症患者 TPN 获益的预测因素, 观察因素包括 SGA、营养风险指数 (nutritional risk index, NRI)、老年营养风险指数 (geriatric nutritional risk index, GNRI)、BMI、白蛋白、前白蛋白及生存时间。患者出院后随访发现, 1 年、3 年死亡率分别为 28.8%、40.3%, 调整年龄、性别、C 反应蛋白、并存病、血糖、糖尿病、诊断及感染并发症后, COX 比例风险生存模型 (cox proportional hazards survival model) 分析发现, TPN 治疗前患者 SGA 及白蛋白 (<25 g/L) 与治疗后死亡率的关系最为密切, 图 4。研究提示, 在选择 TPN 治疗患者时, 除了考虑上述适应证外, 还应该观察患者 SGA 评分及白蛋白水平, SGA 的重度营养不良或白蛋白 <25g/L 是实施 TPN 的有力指征。

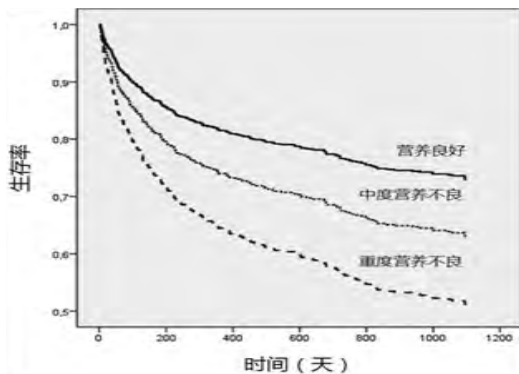


图 4 患者 SGA 评分与 TPN 治疗预后的关系

肠外营养推荐以全合一 (all-in-one, AIO) 的

方式输注, 输注途径有外周静脉、经外周静脉穿刺置入中心静脉导管 (peripherally inserted central catheter, PICC) 及中心静脉导管 (central venous catheter, CVC)。CVC 穿刺途径首选锁骨下静脉、次选颈内静脉或颈外静脉。CVC 有暂时性及永久性两种, 预计肠外营养持续超过 4 周或长期、间断需要肠外营养时如恶性肿瘤患者, 推荐使用永久性 CVC, 即输液港 (port)。无论使用何种 CVC, 肠外营养都应通过专用管腔输注。对于化疗、放疗等免疫功能抑制的高危患者, 建议使用经抗菌药物处理过的导管。

肠外营养相关性并发症有导管相关性并发症、代谢性并发症及胃肠道并发症 3 类。由于肠外营养是一种强制性营养支持方式, 机体没有饱胀感及饥饿感对其能量摄入量进行调节, 所以对其代谢性并发症的监测就显得特别重要。营养不良条件下肠外营养支持时, 有两个原来不为大家所注意的特殊并发症—再喂养综合征及脂肪超载综合征^[18,19], 应该引起人们的特别重视, 定期 (每周 1~2 次) 观察血液生物化学指标及矿物质水平是早期发现的基本措施, TPN 能量供给从低水平 [15~20kcal/(kg·d)] 开始、逐渐增加是预防的关键原则。

6 小结

营养不良治疗的五个阶梯实际上也是营养不良治疗的五种手段或方法, 其中, 营养教育是所有营养不良患者的基础治疗措施, 是第一选择; 饮食 +ONS 是家居患者最多的选择; PEN+PPN 是围手术期患者最现实的选择。对营养不良的治疗来说, 第一阶梯 (饮食 + 营养教育) 是理想, 第四阶梯 (PEN+PPN) 是现实, 第五阶梯 (TPN) 是无奈, 我们要追求理想, 面对现实, 也应该接受无奈。这五个阶梯既相互连续, 又相对独立。一般情况下, 我们应该遵循阶梯治疗原则, 由下往上依次进行; 但是阶梯与阶梯之间并非不可逾越, 患者可能逾越上一阶梯直接进入上上阶梯, 而且不同阶梯常常同时使用, 如饮食 + 营养教育 +ONS+PPN。在临床营养工作实践中, 我们应该根据患者的具体情况, 进行个体化的营养治疗。

参考文献

1. 石汉平. 肿瘤营养疗法. 中国肿瘤临床. 2014;41(18):1141-1145.
2. 曹伟新. 围手术期肿瘤患者营养支持疗法的认识和实践. 中华临床营养杂志. 2012;20(2):65-68.
3. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr.

- 2009;28(4):445-454.
4. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. Clin Nutr. 2006;25(2):245-259.
 5. 石汉平, 李薇, 齐玉梅, 等. 营养筛查与评估. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
 6. Moreland SS. Nutrition screening and counseling in patients with lung cancer in an outpatient setting. J Adv Pract Oncol. 2012;3(3):191-193.
 7. Lochs H, Allison SP, Meier R, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. Clin Nutr. 2006;25(2):180-186.
 8. Philipson TJ, Snider JT, Lakdawalla DN, et al. Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes. Am J Manag Care. 2013;19(2):121-128.
 9. Ruellemele FM, Veres G, Kolho KL, et al. ECCO/ESPGHAN. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014;8(10):1179-1207.
 10. Ruellemele FM, Pigneur B, Garnier-Lengliné H. Enteral nutrition as treatment option for Crohn's disease: in kids only? Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2014;79:115-123.
 11. 石汉平. 肿瘤恶液质患者的蛋白质应用. 肿瘤代谢与营养电子杂志. 2014;1(2):1-5.
 12. Shang E, Weiss C, Post S, et al. The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006;30(3):222-230.
 13. Hasenberg T, Essenbreis M, Herold A, et al. Early supplementation of parenteral nutrition is capable of improving quality of life, chemotherapy-related toxicity and body composition in patients with advanced colorectal carcinoma undergoing palliative treatment: results from a prospective, randomized clinical trial. Colorectal Dis. 2010;12(10 Online):e190-199.
 14. Richter E, Denecke A, Klapdor S, et al. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer--improvement of the nutritional status and the therapeutic outcome. Anticancer Res. 2012;32(5):2111-2118.
 15. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, et al. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. Surgery. 1968;64(1):134-142.
 16. Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. JAMA. 1968;203(10):860-864.
 17. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, et al. Hypoglycemia in noncritically ill patients receiving total parenteral nutrition: a multicenter study. (Study group on the problem of hyperglycemia in parenteral nutrition; Nutrition area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition). Nutrition. 2015;31(1):58-63.
 18. 孙冠青, 石汉平. 再喂养综合征的病理生理. 中华普通外科学文献(电子版). 2008;2(1):8-9.
 19. 石汉平, 凌文华, 李薇. 肿瘤营养学. 北京: 人民卫生出版社, 2012:992-1000.

收稿日期: 2015-01-15
本文编辑: 鲁运新

· 视频 ·

肿瘤营养治疗特点 (详见光盘)

康维明 (北京协和医院基本外科)

目前肿瘤患者伴有营养不良的约占 40%~80%，约 20% 肿瘤患者直接死于营养不良，因此，当前肿瘤患者营养治疗显得尤为重要，且治疗前应进行营养评估。

肿瘤细胞代谢有两大特点：①有氧糖酵解；②谷氨酰胺的活跃摄取。肿瘤这种低效率利用葡萄糖过程导致患者出现恶液质。

营养支持方式包括肠内营养和肠外营养，营养物质除碳水化合物、蛋白质、脂肪外，特定的营养素如精氨酸、 ω -3 脂肪酸、核苷酸等也得到学者的关注和应用。肿瘤营养不良也可应用药物治疗，包括甲地孕酮和皮质类固醇，其疗效和安全性得到大家认可。

肿瘤患者的营养治疗应该满足患者的目标需要量，减少葡萄糖供给，促进葡萄糖氧化，抑制葡萄糖降解，优先选择 ω -3 及 ω -9 脂肪酸，酌情选择高支链氨基酸制剂及短肽配方如水解蛋白。