

鼻咽癌患者放化疗期间的营养状况及 营养干预方法的研究进展

冷月婷 沈红梅 黄菁

摘要 鼻咽癌患者由于病灶位置特殊,通常在诊断治疗前就存在营养不良,在接受放化疗后其营养状况会进一步恶化。营养不良不仅会引起机体免疫功能下降、延长住院时间、影响生活质量,而且也是导致治疗中断的常见原因。对鼻咽癌患者进行营养干预的方法主要有:营养咨询、肠内肠外营养支持和对症处理,但都应严格遵循五阶梯原则实施。目前,如何早期发现患者的营养不良并改善其营养状况是研究的热点。因此,本文就鼻咽癌患者放化疗期间的营养状况及营养干预方法做一综述。

关键词 鼻咽癌 放化疗 营养不良 营养咨询 肠内营养

中图分类号 R739.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.07.005

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma)是常见的头颈部恶性肿瘤,同步放化疗是其标准化治疗方案。然而,放化疗在发挥治疗作用的同时也会带来许多的毒性不良反应,如口腔黏膜损伤、食欲减退、骨髓抑制以及皮肤损伤等,给患者带来极大的痛苦。再加上鼻咽癌患者病灶位置十分特殊,口腔和咽喉均位于放射野区内,易发生口干症和咽喉痛^[1]。除此之外,放疗还会导致颞下颌关节以及咀嚼肌发生退行性变、纤维化,使患者出现张口和吞咽困难^[2]。这些因素都会使患者进食减少,进而造成不同程度的营养不良。据统计,全球每年死于营养不良的肿瘤患者约为200万。因此,营养不良在鼻咽癌的诊治过程中是一个值得关注的问题。如今,国内外对恶性肿瘤患者放化疗期间的营养状况的研究较多,也制定了相应的指南和专家共识。但临床上,许多医生对肿瘤患者的营养状况仍不够重视,缺乏对营养状况的早期筛查,并且营养干预也没能按照相应的原则进行。因此,笔者将对鼻咽癌患者放化疗期间的营养状况及营养干预方法做一综述,希望能引起一些重视。

一、鼻咽癌患者的营养状况

1. 鼻咽癌患者的营养现状:据统计,临床上约有40%~80%的癌症患者存在营养不良和体重下降,尤

其以消化系统肿瘤和头颈部肿瘤最为常见^[3]。潘玲等^[4]对473例首诊的恶性肿瘤患者用营养风险筛查表(nutritional risk screening 2002, NRS2002)进行营养筛查,发现营养不良的比例高达50.74%。而鼻咽癌作为我国常见的头颈部恶性肿瘤,大部分患者在诊断治疗前就存在营养不良,而接受放射治疗后其营养状况会进一步恶化,部分患者最终无法耐受而中断疗程,导致临床疗效不理想^[5]。而长期的营养匮乏又会使口腔黏膜损伤愈合缓慢,增加了感染的风险,形成恶性循环^[6]。有研究表明,接受放疗的头颈部肿瘤患者是营养不良发生率最高的群体之一。

2. 影响鼻咽癌患者营养状况的因素:鼻咽癌患者营养状况发生改变的可能因素包括:(1)肿瘤的局部浸润和压迫:鼻咽癌患者的营养不良较少来源于肿瘤本身,大部分原因是肿瘤导致的饮食受限。由于肿瘤不同程度的浸润和压迫,造成患者咽痛、鼻塞、出血、头痛等症,影响患者食欲,降低饮食摄入量。(2)饮食相关因素:大部分患者缺乏营养方面知识,不了解放化疗期间的合理饮食以及营养状况对鼻咽癌的治疗、改善预后及提高生活质量的重要作用,导致能量供给不足,造成营养缺乏、体重减轻。此外,鼻咽癌患者常伴有口腔黏膜炎、口干、张口和吞咽困难等,患者为了减轻疼痛,会出现拒食拒饮,这些错误的认识都使得患者营养不良加剧。(3)治疗相关因素:约70%的恶性肿瘤患者在整个治疗过程中会接受放疗,而鼻咽癌患者放疗期间最常见的毒性不良反应为放射性口腔炎。沈红梅等^[7]对80例行根治性放疗的鼻咽癌患者进行临床观察,发现随着放疗剂量的不断增加,

项目基金:云南省医疗卫生单位内设研究机构科研项目(2014NS035,2014NS036);云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目(2013FB175)

作者单位:650118 昆明医科大学(冷月婷);650118 昆明医科大学第三附属医院中西医结合科(沈红梅、黄菁)

通讯作者:沈红梅,主任医师,电子信箱:lilyydfz@126.com

患者Ⅲ、Ⅳ度放射性口腔炎的发生率增加,且程度不断加重。邱晨等^[8]的研究显示,约56%的鼻咽癌患者在放疗前3个月体重已减轻5%,待放疗结束后体重下降平均值为6.9kg。另外,同期化疗也是加重患者营养不良的另一个因素,以顺铂为基础的化疗引起的胃肠道反应,如恶心、呕吐等,使患者的进食明显受到影响。关于鼻咽癌放化疗综合治疗的报道,同步放化疗组与单纯放疗组相比,Ⅲ、Ⅳ度急性放疗毒性不良反应的发生率高,导致患者进食减少,造成营养不良^[9]。(4)心理因素:恶性肿瘤发生率逐年上升,已成为严重威胁人类健康和社会经济发展的重大公共健康问题,随着医学水平的不断进步和提高,患者的生存期得到了显著延长,但现在的治疗大部分只着重关注肿瘤的控制,并未对患者的心理问题予以重视^[10]。然而,恶性肿瘤的诊断、治疗和可能复发的威胁常使患者出现很多心理问题,当患者获知病情后,常会有不同程度的抑郁、焦虑、恐惧,如果这些心理问题不能得到及时、有效的解决,将会造成情绪低落,食欲下降,直接影响患者的病情和生活质量。刘明辉等^[11]对晚期恶性肿瘤患者的心理状况进行调查分析,结果发现存在心理障碍的患者高达46.4%,且心理障碍会严重影响患者的生活质量。

3. 鼻咽癌患者营养不良主要表现及评估方法:鼻咽癌患者营养不良主要表现为以下3种类型:(1)消瘦型:由于能量严重不足所致,多表现为进行性消瘦、体重下降、皮下脂肪减少,部分患者还表现为头发干燥易脱落、体弱乏力、精神不振等,消瘦为其主要特征。(2)水肿型:由于蛋白质的严重缺乏,患者会出现低蛋白血症,常表现为全身水肿,尤其是眼睑和身体低垂部位,还会出现食欲不振、肝大,或伴有腹泻、水样便等。(3)混合型:此型介于以上两种类型之间,并可伴有其他营养素缺乏的表现,如当维生素A缺乏时,会导致患者夜晚视力低下,甚至发展为夜盲症,并出现角膜干燥、溃疡等。无论患者表现为以上哪种类型,都应采取积极的治疗措施,否则当其营养不良的程度严重时可导致多器官功能受损,引起患者死亡。

可用于评估肿瘤患者营养状况的方法较多,其中最为常用的是体重指数(body mass index, BMI),即通过测量身高和体重计算而得,此方法简单快捷,能对患者的营养状况进行初步评估。此外,比较主观的评定量表有:NRS2002、主观全面评定量表(subjective global assessment, SGA)、患者主观整体评估表(pa-

tient-generated subjective global assessment, PG-SGA)、营养不良通用筛查工具(malnutrition universal screening tools, MUST)以及微型营养评定量表(mini nutrition assessment, MNA),这些量表各有各的优势和局限性^[12]。其中,NRS2002不仅可用于筛查营养不良,还可以评估营养风险,而SGA、PG-SGA、MUST、MNA仅用于营养不良的筛查。另外,还有一些客观指标,如:体重、三头肌皮褶厚度、上臂肌围、血清白蛋白、血清前白蛋白、淋巴细胞计数、转铁蛋白等。但临床上由于缺乏对患者营养状况的早期筛查,往往直至患者出现明显消瘦、体力不支、生化指标下降等严重营养不良时才进行营养干预,效果常常不令人满意,也错过了营养支持治疗的最佳时机。所以,合理利用营养筛查工具,尽早发现患者的营养问题并实施有效的营养干预具有重要意义。

二、鼻咽癌患者的营养干预方式

近年来,国内外关于对恶性肿瘤放化疗患者进行营养干预的研究并不少见,例如,2009年,美国肠外肠内营养学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)发布了关于肿瘤患者的营养支持指南,其中强调在进行积极抗肿瘤治疗的过程中,如果患者出现营养不良或存在营养不良风险,进行合理有效的营养支持能改善其营养状况,并且能提高免疫力^[13]。随后,欧洲肠外肠内营养学会(European society for parenteral and enteral nutrition, ESPEN)也提供了恶性肿瘤患者的营养支持治疗指南,此指南重点关注的人群是接受放化疗及存在恶病质的患者。2011年,中国临床肿瘤学会(Chinese society of clinical oncology, CSCO)肿瘤营养治疗专家委员会也得出了营养支持的专家共识,这为我国恶性肿瘤患者的营养支持治疗提供了比较有价值的参考^[14]。还有例如韩东景等^[15]将接受放疗的106例鼻咽癌患者随机分为营养干预组和对照组,观察比较两组患者的放疗疗效、不良反应和放疗中断率及平均放疗剂量,证实营养干预能够保证鼻咽癌患者对放疗的依从性,有利于提高临床疗效。李红晨等^[16]研究发现,肺癌患者如果在化疗期间接受相应的肠外营养支持,其相关的营养指标,如血清总蛋白、白蛋白、前白蛋白及转铁蛋白等均高于对照组。目前,临床上常用于改善鼻咽癌患者营养状况的方法主要有3大类,包括营养咨询、肠内肠外营养支持和对症处理。在实施这些方法时应严格遵循五阶梯原则,即先选营养教育,再选口服营养补充、全肠内营养、部分肠外营养、全肠外营

养,只有当下一阶梯不能满足目标能量需求的 70% 时,才选择上一阶梯^[17]。

1. 营养咨询:ESPEN 发布的指南建议:对于接受放疗的头颈部肿瘤患者进行高强度的营养咨询和经口营养补充能增加其每日摄入量以及预防与治疗相关的体重丢失、放疗中断。这个建议是基于一项随机对照实验,该实验为接受放疗的 60 例门诊肿瘤患者,其中胃肠道肿瘤患者占 12%,头颈部肿瘤患者占 78%,结果发现接受高强度个体化营养咨询和经口营养补充的患者与标准营养治疗相比,这部分患者的体重、营养状况和生存质量相对较好。由于鼻咽癌患者营养不良发生率高,故医护人员应该对其进行营养方面知识的宣教,让患者大致了解放疗期间的合理饮食以及自身营养状况对治疗、改善预后及提高生活质量的重要作用。在放疗过程中还应对患者进行膳食调查,记录并计算患者每日食物的摄入量,并与机体需要量进行比较,若摄入不足,则应对其摄入不足的原因进行具体分析并设计合理的易消化吸收的饮食方案,必要时予以口服营养制剂以增加摄入量。国内专家对肿瘤患者热量供给的建议是,无明显消耗的患者为 25 ~ 45kcal/(kg · d);多数营养不良的肿瘤患者为 35 ~ 40kcal/(kg · d);其中蛋白的摄入量为 1.0 ~ 1.5g/(kg · d)^[22]。

2. 肠内肠外营养支持:对存在营养不良的鼻咽癌患者而言,当胃肠功能良好时,可以通过一些管道来输送肠内营养,这是一种更加符合人体正常生理状况且经济方便的营养支持方式,常用的方法有鼻饲管(nasogastric tube, NG)和经皮内镜下胃造口(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)^[19]。由于放疗会引起放射性口腔炎,因此 PEG 与单独的经口补充营养相比,是一种更好的并且被证明是更有效的肠内营养补充方式。但是 PEG 同样会带来一些并发症,例如,局部伤口感染、管道堵塞、管漏、蜂窝织炎等,发生率约为 8% ~ 30%。很少有研究将 NG 和 PEG 这两种方法进行比较,目前也没有充分的证据表明哪种肠内营养方法更优。而肠外营养主要是指通过静脉通道供给完全和充足的营养素,当各种原因导致无法进行肠内营养或者肠内营养不能充分补足营养时可选择此种方式。据相关文献报道,对于可经口摄入部分饮食但不能满足机体需要的头颈部肿瘤患者,可进行辅助性肠外营养支持^[20]。但此种方法不适宜长期使用,否则易引起胃肠黏膜萎缩,影响人体正常的消化功能。

3. 对症处理:鼻咽癌患者放疗期间常会出现口干、咽部疼痛、焦虑、抑郁等症,针对不同的症状,需采取不同的对症处理方式。其中厌食者可予以甲地孕酮改善食欲;胃功能障碍者可予以胃复安、多潘立酮等帮助胃排空;口腔黏膜炎者除常规维生素 B₁₂ 联合利多卡因或丁卡因含漱局部止痛外,必要时给予阿片类药物;焦虑、抑郁明显者可给予抗抑郁药,例如阿米替林。

然而,目前对该如何选择营养干预时机及持续时间能取得最佳效果尚无定论。有观点认为,进行早期高强度的营养支持能提高患者对放疗的耐受性,同时也是提高疗效和生活质量的有效途径。也有研究者建议,营养干预应在放疗过程中或者放疗结束后再给予,如果在放疗前给予将导致治疗效果下降。国外有研究表明,预防性的营养干预与当患者出现营养不良时再给予相比,前者在患者的营养状况、治疗中断率和生存率上并没有显著优势^[21]。林仙煌等^[22]的研究发现,鼻咽癌放疗患者 4 ~ 5 周体重下降最明显,可能与此时期放疗毒性不良反应最大、营养摄入明显减少有关。Isenring 等也报道过接受放疗的头颈部肿瘤患者,第 4 周是生活质量评分最低的时期。以上研究都说明鼻咽癌患者接受放射治疗后第 4 周左右是患者营养状况明显减低的一个拐点^[23]。因此,笔者应该密切关注鼻咽癌患者在开始接受放疗后 4 ~ 5 周的营养状况,尽早发现并及时处理,避免患者的营养状况进一步恶化。

三、展 望

接受放疗的鼻咽癌患者由于受到各种因素的影响,营养不良的发生率高。营养不良引起的机体免疫功能下降、住院时间延长、治疗中断等都严重影响患者的预后^[24]。Langius 等^[25]对接受放疗的 1340 例头颈部肿瘤患者进行分析发现,放疗期间体重丢失 > 5% 的患者其 5 年总生存率(overall survival, OS)、疾病特异性生存率(disease specific survival, DSS)分别为 62%、82%,显著低于没有严重体重下降的患者(OS = 70%, $P = 0.010$; DSS = 89%, $P = 0.001$)。Li 等^[26]研究发现,营养不良的鼻咽癌患者的总生存率和无远处转移生存率明显下降。因此,笔者应重视鼻咽癌患者放疗期间的营养状况,早期利用合理的营养筛查工具筛查出具有潜在营养风险和已经存在营养不良的患者,并对其进行合理有效的治疗。营养干预方法的选择不能盲目,应遵循五阶梯原则,只有对患者进行有效的营养干预,才能提高患者的生活质

量,改善其预后,延长生存期。

综上所述,目前对于肿瘤患者营养状况的关注越来越多,但总体认识和重视程度还不足,相应的临床研究也较少,大多只是小样本单中心研究,期待将来更多关于营养支持方面的前瞻性随机对照试验,能为放疗期间的鼻咽癌患者带来生存获益。

参考文献

- 1 张秀春,蔡勇君,胡彩容,等.鼻咽癌调强放疗现有靶区评估剂量与ICRU83号报告推荐剂量的偏差分析[J].实用癌症杂志,2012,27(3):300-302
- 2 付尚志,吴雷,李万平.鼻咽癌放疗后晚期并发症研究进展[J].临床军医杂志,2012,40(1):247-249
- 3 韦燕,莫显伟.鼻咽癌患者的营养状况及营养干预[J].医学综述,2013,19(10):1771-1773
- 4 潘玲,毛德强.NRS-2002评估473例首诊恶性肿瘤患者营养状况[J].重庆医学,2013,42(10):1117-1121
- 5 Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2015,7(1):265-276
- 6 黄素宁,王仁生,梁菲菲,等.局部晚期鼻咽癌诱导化疗联合同期放疗的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2013,20(8):614-617
- 7 沈红梅,黄杰,贾立群,等.加味养阴清肺汤防治急性放射性口腔炎的疗效及对细胞因子的影响[J].重庆医学,2012,41(24):2469-2471
- 8 邱晨,杨宁,田光亮,等.鼻咽癌患者放疗前后营养状况的前瞻性研究[J].山东大学学报:医学版,2011,49(6):130-133
- 9 殷蔚伯,谷铎之,刘泰福,等.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2008:478
- 10 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等.2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2015,24(1):1-10
- 11 刘明辉,陈萌蕾,顾筱莉,等.晚期恶性肿瘤患者心理状况初步分析[J].中国癌症杂志,2014,24(11):852-856
- 12 石汉平,李薇,齐玉梅,等.营养筛查与评估[M].北京:人民卫生出版社,2014

- 13 江志伟,黎介寿.肿瘤营养学的指南与实践[J].肠外与肠内营养,2012,19(1):1-2
- 14 罗艺侨,朱江.肺癌患者化疗期间联合营养支持治疗的研究进展[J].中国肺癌杂志,2014,17(12):865-869
- 15 韩东景,杨峥,赵楠,等.鼻咽癌放疗患者营养状况及营养干预的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志.2013,20(10):786-789
- 16 李红晨,汪卫平,诸葛燕红.胃肠外营养支持治疗对肺癌病人化疗后营养状况和免疫功能的影响[J].肠外与肠内营养,2012,19(4):201-203
- 17 石汉平,许红霞,李苏宜,等.营养不良的五阶梯治疗[J].肿瘤代谢与营养电子杂志,2015,2(1):29-33
- 18 石汉平.肿瘤营养疗法[J].中国肿瘤临床,2014,41(18):1141-1144
- 19 陈柳云,邹丽,韦运杰.鼻咽癌患者营养状况及营养干预现状[J].内蒙古中医药,2014,33(26):102-103
- 20 赵冰封,秦侃,范鲁雁.营养支持在恶性肿瘤患者治疗中的应用进展[J].安徽医药,2012,16(1):115-119
- 21 Kramer S, Newcomb M, Hessler J, et al. Prophylactic vs. reactive PEG tube placement in head and neck cancer [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014,150(3):407-412
- 22 林仙煌,关秀碧,吴庆彩,等.鼻咽癌同期放化疗期间体重变化相关研究[J].现代医院,2015,15(7):41-42,45
- 23 崔巍,韩磊.鼻咽癌患者同步放化疗期间营养状况变化及其营养支持治疗的影响[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(18):1466-1469
- 24 常鑫,陈丽君.鼻咽癌患者营养不良现状及干预方法的研究进展[J].中国癌症防治杂志,2011,3(4):344-346
- 25 Langius JA, Bakker S, Rietveld DH, et al. Critical weight loss is a major prognostic indicator for disease-specific survival in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2013,109(5):1093-1099
- 26 Li G, Gao J, Liu ZG, et al. Influence of pretreatment ideal body weight percentile and albumin on prognosis of nasopharyngeal carcinoma: Long-term outcomes of 512 patients from a single institution [J]. *Head Neck*, 2014,36(5):660-666

(收稿日期:2016-11-03)

(修回日期:2016-11-21)

(接第25页)

- 10 Kaneyama T, Kobayashi S, Aoyagi D, et al. Tranilast modulates fibrosis, epithelial-mesenchymal transition and peritubular capillary injury in unilateral ureteral obstruction rats [J]. *Pathology*, 2010, 42(6):564-573
- 11 Xu J, Li G, Wang P, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5):1275-1280
- 12 Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, et al. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage [J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(2):74-79
- 13 Chertow GM, Beddhu S, Lewis JB, et al. Managing hypertension in Patients with CKD: A Marathon, Not a SPRINT [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(1):40-43
- 14 Cao W, Hou FF, Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2014, 4(1):102-106

- 15 Farris AB, Colvin RB. Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21(3):289-300
- 16 Zhao B, Zhao Q, Li J, et al. Renalase protects against contrast-induced nephropathy in Sprague-Dawley rats [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1):e0116583
- 17 Lee HT, Kim JY, Kim M, et al. Renalase protects against ischemic AKI [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(3):445-455
- 18 Du M, Huang K, Huang D, et al. Renalase is a novel target gene of hypoxia-inducible factor-1 in protection against cardiac ischaemia-reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 105(2):182-191
- 19 Wang F, Zhang G, Xing T, et al. Renalase contributes to the renal protection of delayed ischaemic preconditioning via the regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(6):1400-1409

(收稿日期:2016-11-13)

(修回日期:2016-11-27)