

肿瘤患者营养支持指南

中华医学会肠外肠内营养学分会

【摘要】 肿瘤患者的营养支持已成为肿瘤多学科综合治疗的重要组成部分。合理、有效地提供营养支持对改善肿瘤患者的预后及生活质量具有积极作用。中华医学会肠外肠内营养学分会组织专家,按照当今国际上指南制定的标准流程,系统回顾近年来国内外发表的相关文献,参考各国和国际性营养学会的相关指南,综合我国专家意见和临床经验,并广泛征求本学会委员及相关专业人士的意见,多次组织讨论和修改,最终形成本指南。本指南首先系统阐述了肿瘤患者的机体代谢特点及营养需求,然后提出了肿瘤临床营养实践中常见的 13 个问题,给出了 33 条推荐意见,并进行了系统论述。本指南有助于规范肿瘤临床营养实践,为肿瘤患者提供合理、有效的营养支持,改善患者的预后及生活质量。希望本指南的发布能够为我国肿瘤患者的营养支持提供理论指导,为提高我国临床营养及肿瘤的综合诊治水平、加强多学科合作贡献力量。

【关键词】 营养支持; 肿瘤; 指南

Guidelines on nutritional support in patients with tumor Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition

Corresponding author: Wu Guohao, Department of Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: prowugh@163.com

【Abstract】 Nutritional support for patients with tumor has been considered an important part of multidisciplinary treatment of tumor. It could improve the prognosis and quality of life for tumor patients when performed in a reasonable and effective way. Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN) convened experts to develop these guidelines after many discussions and revisions according to standard procedures of guideline's development which were used worldwide. In order to develop these guidelines, we systematically reviewed the related global literature published in recent years, referred to other guidelines of national and international nutrition society, considered on expert opinion and their clinical experience in our country, and widely consulted the members of CSPEN and other related professionals. In the guideline, we firstly expounded metabolic characteristics and nutritional requirements in patients with tumor, and then raised 13 common questions existed in the practice of clinical nutrition, and provided 33 recommendations followed by systematic discussion. The guideline will help to standardize the clinical nutrition practice, provide reasonable and effective nutrition support, and further improve the prognosis and quality of life for tumor patients. We hope that the guideline release could provide theoretical guidance for nutritional support in patients with tumor in our country, and also make great contributions to much progress of clinical nutrition and tumor treatment in our country, and strengthen the multidisciplinary cooperation.

【Key words】 Nutritional support; Neoplasms; Guidebooks

肿瘤患者营养不良的发生率相当高,营养不良不仅影响肿瘤治疗的临床决策,还会增加并发症发生率和病死率,降低患者的生活质量,影响患者的临床结局^[1-5]。肿瘤患者的营养支持已成为肿瘤多学科综合治疗的重要组成部分。合理、有效地提供营养支持对改善肿瘤患者的预后及生活质量具有积极作用^[6-7]。为了更好地规范我国肿瘤患者的临床营

养实践,我们按照当今国际上指南制定的标准流程,根据近年来国内外发表的文献,参考各国和国际性营养学会的相关指南,综合我国专家意见和临床经验,并广泛征求中华医学会肠外肠内营养学分会 (Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition, CSPEN) 委员及相关专业人士的意见,多次组织讨论和修改,最终形成本指南。

指南制定方法学

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.11.001

通信作者:吴国豪,200032 上海,复旦大学附属中山医院外科,

Email: prowugh@163.com

根据人群、干预、对比、结局 (PICO) 系统构建合适的临床问题,通过相应的关键词进行文献检索。

检索使用的一级文献数据库包括 MEDLINE、PubMed、EmBase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库,二级文献数据库包括 Cochrane Database of Systemic Reviews、the National Guideline Clearinghouse。检索文献发表时间截至 2017 年 7 月 31 日。所有文献由 2~3 名工作人员采用提取数据形式的方法进行数据验证和研究方法质量评估,每篇文献生成一个证据评估。

采用 Review Manager 5.2 软件对所纳入研究的数据进行必要的整合与分析,将分析后的数据输入 GRADE Pro 软件,以评估干预措施及其结果的证据主体质量。如果有足够的证据,则进行 Meta 分析;如果观察性研究是唯一可用的证据,采用 GRADE 系统进行证据质量评估;如果无随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 或观察性研究能直接回答相关问题,由相关专家对最佳临床实践意见进行协商,推荐意见归为“专家协商意见”(表 1)。

表 1 《肿瘤患者营养支持指南》采用的证据分级

证据级别	定义	研究类型
高	我们非常确信效应的真实值接近估计值	无限制、一致性好、精确、可直接应用、无发表偏倚的 RCT; 效应量很大的观察性研究
中	我们对效应估计值有中等程度信心;真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性	有严重限制、结果严重不一致、精确度严重不足、部分不能直接应用、可能存在发表偏倚的 RCT;有剂量反应、效应量大的观察性研究
低	我们对效应估计值的确信程度有限;真实值可能与估计值大不相同	有极其严重限制、结果极其严重不一致、精确度极其严重不足、大部分不能直接应用、很可能存在发表偏倚的 RCT;观察性研究
极低	我们对效应估计值几乎没信心;真实值很可能与估计值大不相同	有非常严重限制、结果非常严重不一致的 RCT;结果不一致的观察性研究;非系统的观察性研究(病例系列研究、病例报告)

注:RCT 为随机对照试验

确定推荐强度时,通过评价推荐意见的效益比,回顾支持性证据等方法进行综合协商,最终采用 Delphi 法进行群体决定和投票后达成一致,每个特定推荐需获得 75% 的参与专家同意方可成立。强烈推荐指确定针对特定群体或患者的临床决策或干预措施获益大于不良影响,或者无不良影响;有条件推荐指不能确定临床决策或干预措施的获益是否大于不良影响。

本指南经过 CSPEN 所有委员的严格审核,并广

泛征求有可能使用本指南的各学科、组织机构的同行专家的意见后形成终稿。

相关名词定义

肿瘤患者(cancer patient):诊断为恶性肿瘤,正在或等待接受根治、对症或姑息治疗的患者。

肿瘤幸存者(cancer survivor):曾患恶性肿瘤但已治愈的患者。

癌性恶病质(cancer cachexia):由多种因素导致的肿瘤患者机体骨骼肌进行性丢失,伴或不伴脂肪含量的下降,这种丢失往往不能通过传统的营养支持得到完全纠正,并且可以进一步导致多器官功能障碍的临床综合征^[8-10]。

营养不良(malnutrition):能量、蛋白质和(或)其他营养素缺乏、过剩或失衡导致对人体的形态(体形、体格大小和机体组成)、机体功能和临床结局产生可以观察到的不良影响的一种状态。

营养不足(undernutrition):由于能量或蛋白质等营养物质摄入不足或吸收障碍,造成特异性营养素缺乏或失衡,或由于疾病、创伤、感染等应激反应,导致营养物质消耗增加,从而产生的营养素缺乏。

营养风险(nutritional risk):是指现存或潜在的与营养因素相关的导致患者不利临床结局的风险。

营养筛查(nutrition screening):医务人员利用快速、简便的方法了解患者营养状况,决定是否需要制定营养支持计划。

营养评定(nutrition assessment):营养专业人员对患者的营养、代谢状况及机体功能等进行全面检查和评估,考虑适应证和可能的不良反应,以制定营养支持计划。

营养支持(nutrition support):又称“营养支持疗法(nutrition support therapy)”,是指经肠内或肠外途径为患者提供适宜的营养底物,其目的是使人体获得足够营养素以保持新陈代谢正常进行,抵抗疾病侵袭进而改善患者的临床结局,使其受益。营养支持的含义包括补充、支持和治疗三部分,提供的方式包括肠外营养和肠内营养两种途径。

肠外营养(parenteral nutrition, PN):经静脉途径为无法经消化道摄取或经消化道摄取营养物质不能满足自身代谢需要的患者提供包括氨基酸、脂肪、碳水化合物、维生素、矿物质及微量元素等营养素,以促进合成代谢、抑制分解代谢,维持机体组织、器官的结构和功能。

肠内营养(enteral nutrition, EN):经消化道提供

营养素。EN 制剂按氮源分为整蛋白型、氨基酸型和短肽型。根据给予方式分为口服和管饲。

补充性肠外营养 (supplemental parenteral nutrition): EN 不足时, 部分能量和蛋白质等营养素由 PN 进行补充的混合营养支持方式。

口服营养补充 (oral nutritional supplements, ONS): 是以增加口服营养摄入为目的, 将能够提供多种宏量营养素和微量营养素的营养液体、半固体或粉剂的制剂加入饮品和食物中经口服用。

药理营养 (pharmacognutrition): 添加 ω -3 多不饱和脂肪酸 (ω -3 polyunsaturated fatty acid, ω -3 PUFA)、精氨酸、谷氨酰胺等一些具有特殊药理作用的营养物质, 使营养支持的目的不仅是提供机体所需能量及蛋白质等营养素, 还包括对机体发挥特殊的药理作用^[11]。

免疫营养 (immunonutrition): 添加 ω -3 PUFA、精氨酸、核苷酸等一些具有免疫调节作用的营养物质, 使营养支持的目的不仅是提供机体所需能量及蛋白质等营养素, 还包括调节机体的免疫功能。免疫营养是药理营养的一种^[11]。

肿瘤患者营养不良及代谢变化

营养不良及机体消耗是肿瘤患者常见的致死因素, 直接影响肿瘤的效果, 增加并发症发生率, 降低生存质量, 甚至影响预后^[1-5]。肿瘤患者营养不良的原因及发生机制很复杂, 涉及肿瘤本身和肿瘤治疗。目前的一般观点是, 肿瘤患者的营养不良主要与宿主厌食、机体代谢异常、肿瘤因子的作用、肿瘤治疗影响等因素有关^[12-15]。众多因素可能同时或相继作用, 导致肿瘤患者营养不良的发生和发展。

营养素摄入不足是肿瘤患者营养不良的主要原因, 而厌食则是肿瘤患者营养素摄入不足的主要原因^[12, 16]。肿瘤患者厌食主要是大脑进食调节中枢功能障碍所致, 化疗、放疗或手术治疗, 味觉、嗅觉异常, 心理因素 (压抑、焦虑) 和肿瘤疼痛等也可影响食欲及进食习惯。此外, 肿瘤生长导致胃肠道机械性梗阻、胃排空延迟、消化吸收障碍、体液异常丢失等均可导致摄食减少。肿瘤患者营养不良的另一重要原因是营养素代谢异常, 包括机体能量消耗改变、碳水化合物代谢异常、蛋白质转变率增加、骨骼肌消耗、内脏蛋白质消耗、血浆氨基酸谱异常、瘦体重下降、脂肪分解和脂肪酸氧化增加、体脂储存下降, 以及水、电解质失衡等, 是导致营养不良和恶病质的主要原因^[17-18]。此外, 肿瘤患者营养不良还与肿瘤细

胞产生的促炎细胞因子、促分解代谢因子, 肿瘤细胞生长产生的微环境导致的炎症反应, 以及宿主针对肿瘤做出的免疫应答等因素导致的机体分解代谢亢进状态密切相关; 这种分解状态加速了营养不良和恶病质的进程^[19-24]。

癌性恶病质的发病机制尚未完全明确。目前的一般观点是, 厌食、系统性炎症及代谢异常等因素参与了癌性恶病质的发生和发展^[13, 25]。骨骼肌消耗是癌性恶病质的典型表现。蛋白质合成、分解异常, 氨基酸转运、氧化异常, 肌肉细胞凋亡增加及再生功能受损均可导致骨骼肌消耗, 肌肉细胞中肌原纤维减少, 肌肉功能减退。泛素蛋白酶体途径是蛋白质分解的主要信号转导通路之一, 由 E3 连接酶、atrogen-1/MAFbx 和 MurF-1 激活, FoxO 信号转导通路通过 E3 泛素连接酶调节骨骼肌中 FoxO1、FoxO2 和 FoxO3 转录参与骨骼肌代谢, 而 FoxO 蛋白过表达可导致骨骼肌消耗。此外, 肿瘤细胞或自身免疫细胞可释放肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 等炎症介质参与核因子 κ B 与 p38 MAPK 通路所介导的骨骼肌消耗。肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 使 E3 连接酶肌肉环指蛋白 1 表达上调, 肌肉蛋白分解增加, 蛋白质合成受到抑制。转化生长因子- β 家族配体肌肉生长抑制素作用于 ACTRIIB 信号转导通路, 抑制介导肌肉蛋白质合成的 Akt/mTOR 通路, 并增加泛素蛋白酶表达加强肌肉蛋白水解, 从而影响骨骼肌代谢^[26]。

癌性恶病质可分为恶病质前期、恶病质期与顽固性恶病质期, 定义分别为: (1) 6 个月内无意识体重下降 $<5\%$, 厌食, 代谢改变; (2) 6 个月内无意识体重下降 $>5\%$; 或者当体重指数 $<20 \text{ kg/m}^2$ 时, 6 个月内体重下降 $>2\%$; 或者合并少肌症患者 6 个月体重下降 $>2\%$; (3) 晚期肿瘤患者或抗肿瘤治疗不理想导致肿瘤快速进展的患者, 预期生存时间常 <3 个月^[9]。恶病质期与顽固性恶病质期的临床表现为厌食、恶心、呕吐、体重下降、骨骼肌与脂肪丢失、贫血、抗肿瘤药物抵抗等, 终末表现包括疼痛、呼吸困难或器官功能衰竭。癌性恶病质是恶性肿瘤常见的致死因素, 多数肿瘤患者往往并非死于癌症本身, 而是严重的机体组织消耗和器官功能衰竭^[27]。此外, 恶病质严重影响患者的体力活动能力, 直接影响肿瘤治疗效果, 增加并发症发生率, 降低生活质量, 影响患者的预后^[28-30]。因此, 深入理解肿瘤患者特别是癌性恶病质患者机体代谢变化及营养不良的发生机制, 对防治肿瘤患者的营养不良具有积极作用。

肿瘤患者营养支持价值

肿瘤患者的营养支持已成为肿瘤多学科综合治疗的重要组成部分。合理、有效地提供营养支持对大部分营养不良肿瘤患者具有积极意义。营养支持的目的是给机体提供适当的营养底物,减轻代谢紊乱和骨骼肌消耗,改善机体生理及免疫功能,缓解疲劳、厌食等症状,降低促炎细胞因子水平,改善机体活力,降低治疗中断的风险,并帮助患者安全度过治疗阶段,减少或避免由治疗引起的副作用,改善症状,提高生存质量^[7,31-36]。营养支持的内容包括:饮食指导、改善摄食、ONS 及人工营养支持。对于饮食摄入不足、存在营养不良或营养风险的肿瘤患者,营养支持可增加机体营养素的摄入量,改善机体的营养状态、组织器官功能和生活质量。此外,营养支持还能增加肿瘤患者手术、放化疗耐受力,减少手术并发症,减少放化疗中断,减轻放化疗不良反应^[37-39]。目前的一般观点是,营养支持无法完全逆转已经发生的恶病质,对于肿瘤患者进行营养支持能够获得的最肯定效果是防止机体营养状况的进一步恶化;对于肿瘤进展较缓慢的肿瘤患者,营养支持能够使机体储备得到较好的恢复,以保证机体能够耐受手术、放疗或化疗等治疗措施,从而获得较好的远期治疗效果^[17,37,40];对于机体消耗严重、肿瘤已累及多个器官的患者,营养支持只是起到缓减自身消耗的作用。特别需要指出的是,迄今为止没有明确的证据表明营养支持会加速肿瘤生长,不应因此影响肿瘤患者营养支持的实施。

推荐意见

一、肿瘤患者营养风险筛查及营养评定

问题:肿瘤患者如何进行营养风险筛查及营养评定?

推荐 1:肿瘤患者一经确诊,即应进行营养风险筛查及营养评定,包括饮食调查、体重丢失量、体检、人体测量及实验室检查。营养风险筛查及营养评定在肿瘤患者治疗过程中应多次进行(证据级别:低;强烈推荐)。

推荐 2a:营养风险筛查 2002 (nutritional risk screening, NRS-2002) 可作为住院肿瘤患者营养风险筛查工具。营养不良通用筛查工具 (malnutrition universal screening tool, MUST) 和营养不良筛查工具 (malnutrition screening tool, MST) 是常用的肿瘤患者营养风险筛查工具(证据级别:中;强烈

推荐)。

推荐 2b:肿瘤患者常用的营养评定方法有体重变化、体重指数、主观综合评价法 (subjective global assessment, SGA)、患者提供的主观综合评价法 (patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)、简易营养评定 (mini-nutritional assessment, MNA) 等(证据级别:中;强烈推荐)。

推荐 2c:骨骼肌含量是评价肿瘤患者营养不良及癌性恶病质的有效指标,与肿瘤患者生存时间和预后相关(证据级别:低;强烈推荐)。

证据及评价:营养风险是临床结局的独立预后因素。它与生存率、病死率、并发症发生率、住院时间、住院费用、成本-效益比及生活质量等临床结局密切相关^[5,41-42]。营养风险的内涵包括两个方面:有营养风险的患者发生不良临床结局的可能性更大,同时从营养支持中受益的机会也更大。肿瘤患者营养风险筛查的目的是发现存在营养风险的患者,进一步行营养评定,对于有适应证的患者给予合理的营养支持。Pan 等^[43]对 2 248 例肿瘤患者进行了一项多中心前瞻性队列研究,结果显示,对肿瘤患者进行营养风险筛查并进行合理的营养支持可以改善临床结局。美国肠外肠内营养学会 (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN) 与欧洲肠外肠内营养学会 (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) 均在指南中建议对所有肿瘤患者进行营养风险筛查及营养评定^[44-45]。由于合理的营养风险筛查和营养评定可为营养支持提供依据,从而改善肿瘤患者治疗效果和临床结局、节省医疗费用,因此近年来已有数个国家建立了针对肿瘤患者的强制营养风险筛查制度。

目前没有获得公认的营养风险筛查标准工具。理想的营养风险筛查工具应能准确判定机体营养状况,预测营养相关性并发症的发生,从而提示预后。灵敏、特异、简便易用通常是临床上选择营养风险筛查工具的依据。NRS-2002 是 ESPEN 推荐的营养风险筛查工具,因其简单、易行,能够较好地预测住院患者营养风险,为合理的营养支持提供依据而获得广泛认可^[46-49]。研究结果显示,NRS-2002 适用于住院肿瘤患者的营养风险筛查,可恰当且有效地筛查出存在营养风险的肿瘤患者,并判断肿瘤患者手术后并发症情况^[42,50-51]。CSPEN 也推荐其作为住院患者营养风险筛查工具^[52]。MST 及 MUST 均是常用的肿瘤患者营养风险筛查工具^[53]。MST 包含食欲减退、近期体重下降情况等三个问题的测试,特别

适用于门诊肿瘤患者,尤其是接受放疗的肿瘤患者^[54]。营养风险筛查的效果最终取决于是否对筛查出存在营养风险的患者进行干预,以及采用的营养支持是否有效。由于肿瘤具有异质性,目前尚无足够的证据表明普遍的营养风险筛查能改善异质性肿瘤患者的临床结局。

对于存在营养风险的肿瘤患者应进行营养评定,判定机体营养状况,确定营养与代谢紊乱的原因和程度,为制定合理的营养支持计划提供根据并监测营养支持的效果。临床上常用的营养评定方法有多种,均存在一定局限性。对于肿瘤患者来说,体重变化、膳食摄入、体力活动、体重指数、机体组成、内脏蛋白质浓度均是预测住院时间、病死率和并发症发生率的良好指标^[44]。厌食、食欲减退和进食量减少是肿瘤患者常见临床表现,许多肿瘤患者可能伴有味觉与嗅觉改变从而影响膳食摄入。头颈部肿瘤、食管癌患者常因吞咽功能受损或进食梗阻导致进食量下降;接受放化疗的肿瘤患者常因口腔干燥症、恶心、呕吐、黏膜炎、便秘、腹泻、吸收不良等营养素摄入受到影响。而营养素摄入减少是营养不良发生的独立预后因素。体重下降是恶性肿瘤的重要临床表现之一,与肿瘤患者的临床结局明显相关^[55]。3~6 个月内非自愿的体重减轻是评价肿瘤患者营养状况非常有价值的指标,体重减轻<5%属轻度营养不良,体重减轻>10%则为重度营养不良^[45,56-59]。

体力活动是肿瘤患者营养评定的另一个有价值的指标。营养不良或癌性恶病质均可导致体力活动下降,而适当的体力活动则可减少营养不良的发生。体能状况可以使用 WHO/ECOG 评分或 Karnofsky 评分来进行评定^[60-62]。此外,步行测试可用于监测日常活动、测定体能状况及肌肉功能^[61,63]。握力测量能可靠地反映骨骼肌消耗程度,可评估人体功能、营养状态、日常生活能力、残疾程度,并预测生存结局^[64-66]。修正的格拉斯哥预后评分可准确预测肿瘤患者的病死率,在临床研究中具有重要意义^[67-69]。另外,代谢紊乱或系统性炎症是肿瘤患者常见的病理生理变化。癌性恶病质常表现为分解代谢增强、肌肉蛋白分解。因此,血清 C 反应蛋白、清蛋白、前清蛋白、视黄醇结合蛋白等实验室检查指标同样是肿瘤患者营养评定的重要参考指标。

近年来,营养评定方法获得了广泛应用,SGA^[70-71]、PG-SGA^[72-73]及 MNA^[74-75]等均成为临床上常用的营养状况评定方法。Sealy 等^[76]系统评价了前述营养评定方法在肿瘤患者中的应用价值,其

中 SGA、PG-SGA 与 MNA 获得了最高的有效性评分,并最大限度地涵盖了 ESPEN 与 ASPEN 对营养不良的定义。Arrieta 等^[77]研究发现,对接受化疗的肺癌患者使用 SGA 进行营养评定的结果与血清蛋白质分析结果基本一致,均能较好地反映患者的营养状况。而 Prevost 等^[78]认为,PG-SGA 能更有效地监测高度营养风险的头颈部肿瘤患者的营养状况。因此,美国膳食协会建议将 PG-SGA 作为肿瘤患者营养评定的方法^[79]。

机体组成成分测定是近年来常用的营养评定方法^[80]。机体组成与营养素摄入、能量消耗和代谢及激素调节等密切相关,机体组成各成分含量及其变化能准确反映营养状况。营养不良、慢性疾病、恶性肿瘤、创伤应激状况下,骨骼肌、脂肪和体液等机体组成成分发生相应改变。目前临床上常用的机体组成测定方法有生物电阻分析法、双能 X 线吸收法、CT、MRI 及全身钾含量法,其中双能 X 线吸收法和 CT 被视作评估肿瘤患者机体组成的“金标准”,是测定机体瘦体重或骨骼肌含量及进行营养评定的有效方法^[59,81-88]。骨骼肌是人体重要器官,骨骼肌蛋白质占人体总蛋白质的 50%~75%,在机体蛋白质代谢和氮平衡维持中起着十分重要的作用。骨骼肌消耗是肿瘤患者及癌性恶病质的重要特征,导致蛋白质合成减少和分解增加,损伤组织和器官功能,导致患者生活质量严重下降,增加并发症发生率和病死率。研究结果显示,与体重指数相比,骨骼肌含量是更理想的肿瘤患者营养评定指标,与患者的临床结局密切相关^[89-90]。ESPEN 推荐的不同方法测定的骨骼肌含量界值为:(1)上臂肌肉面积:男性 32 cm²,女性 18 cm²;(2)双能源 X 线测定骨骼肌指数:男性 7.26 kg/m²,女性 5.45 kg/m²;(3)CT 测定躯干骨骼肌指数:男性 55 cm²/m²,女性 39 cm²/m²;(4)生物电阻分析法测定非脂质群指数:男性 14.6 kg/m²,女性 11.4 kg/m²。骨骼肌含量低于上述界值的肿瘤患者,病死率、手术并发症发生率及各种抗肿瘤治疗的不良反应发生率将明显增高^[44,91-93]。

值得注意的是,迄今国内外并无营养评定的统一标准。任何单一方法都不能完全反映肿瘤患者的整体营养状况,需要综合多方面的评估结果。此外,营养评定应贯穿肿瘤治疗的整个过程,以判断营养支持的实际效果。

二、肿瘤患者对能量和营养底物的需求

问题:如何确定肿瘤患者能量及蛋白质的目标

需要量? 肿瘤患者营养底物如何选择?

推荐 3: 肿瘤患者的能量目标需要量推荐按照间接测热法实际测量机体静息能量消耗值提供, 无条件测定时可按照 $25 \sim 30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 提供(证据级别: 中; 强烈推荐)。

证据及评价: 肿瘤患者能量代谢改变一直存在争议。早年一些多中心、大样本的临床研究结果显示, 肿瘤患者并非均处于高代谢状态, 即使是进展期发生广泛转移的肿瘤患者, 其能量消耗也可能处于正常范围。在肿瘤活跃期患者中, 约 25% 的患者的静息能量消耗比正常值高出 10%, 另有 25% 的患者静息能量消耗则比正常值低 10%, 这种能量消耗的差异尚无规律可循, 对于具体患者则无法预测。但也有学者认为, 大多数肿瘤患者机体的静息能量消耗增加, 是导致机体组织消耗, 产生营养不良或癌性恶病质的原因之一。Bosaeus 等^[94]开展了一项设计良好的大样本配对研究, 发现体重减轻的肿瘤患者约 50% 处于高代谢状态, 并与机体活力、身体条件和年龄等因素相关。Cao 等^[95]进一步研究发现, 在新诊断的肿瘤患者中, 约 48% 处于高代谢状态, 能量消耗增加明显的肿瘤患者, 其体重下降的发生率、下降程度及机体组成成分的改变也较其他肿瘤患者明显, 而且更容易发生癌性恶病质。另有研究结果显示, 肿瘤患者能量消耗与肿瘤类型有关。胃癌或结直肠癌患者的静息能量消耗可能正常, 而胰腺或肺癌患者通常则升高。由于机体能量消耗的产生组织是机体细胞总体和瘦体重, 而肿瘤患者的机体细胞总体和瘦体重常明显消耗, 因此如果对机体细胞总体和瘦体重进行校正, 就不难发现实际上体重或瘦体重消耗明显的肿瘤患者能量消耗要高于正常^[95]。事实上, 肿瘤细胞快速分裂, 肿瘤细胞产生的促炎细胞因子、促分解代谢因子和肿瘤细胞生长产生的微环境导致的炎症反应, 以及宿主针对肿瘤做出的免疫应答导致机体处于分解代谢亢进状态、机体 Cori 循环增加、葡萄糖和蛋白质转化增加、脂解作用增强、糖原合成加速等耗能过程是肿瘤患者机体代谢率增高的病理生理基础, 也是肿瘤患者营养不良或癌性恶病质发生的重要原因之一。尽管如此, 在考察肿瘤患者总能量消耗时, 情况又有所变化。营养不良的肿瘤患者虽然静息能量消耗可能增加, 但由于日常活动减少, 总能量消耗降低。事实上, 肿瘤患者疾病类型、系统性炎症、肿瘤负荷、治疗措施、体力活动情况、饮食摄入改变及肿瘤异质性都会影响机体能量消耗, 导致能量需求产生差异。因

此, 在制定肿瘤患者营养支持计划时, 理想情况是采用间接测热法对肿瘤患者的能量消耗进行个体化测量以指导能量供给, 使能量摄入量尽可能接近机体能量消耗值, 以保持能量平衡, 避免摄入过量或不足。能量摄入不足可造成不同程度的蛋白质消耗, 影响器官的结构和功能, 从而影响患者预后; 能量摄入过量则可造成代谢紊乱。然而, 临床上大多数情况下无法直接测量每例患者的实际能量消耗值以指导营养供给, 此时可采用体重公式计算法估算能量目标需要量。鉴于现有的研究证据、指南与共识, 我们推荐给予非肥胖肿瘤患者与非肿瘤患者相似的能量目标需要量, 即 $25 \sim 30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 能满足大多数患者的能量需求。

推荐 4: 肿瘤患者的蛋白质目标需要量为 $1.0 \sim 2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (证据级别: 中; 强烈推荐)。

证据及评价: 肿瘤患者的蛋白质目标需要量尚无定论。早期的观点是, 肿瘤患者蛋白质最小摄入量为 $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 目标需要量为 $1.2 \sim 2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 因此在实际操作中将前者定为肿瘤患者的蛋白质目标摄入量^[96-98]。近年的研究结果显示, 蛋白质目标摄入量提高为 $1.5 \sim 2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 能达到更理想的效果; 原因在于外源性蛋白质的供给量与机体蛋白质合成和瘦体重含量存在量效关系, 在提供足够能量的前提下, 蛋白质摄入增加可以促进肿瘤患者肌肉蛋白质合成代谢, 发挥纠正负氮平衡、修复损伤组织、合成蛋白质的作用, 尤其是手术创伤大的肿瘤患者更应补充较多的蛋白质^[99-100]。目前认为, 对于老年、肿瘤不活动和合并全身性炎症的肿瘤患者, 蛋白质目标需要量为 $1.2 \sim 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[101-102], 肾功能正常的患者蛋白质目标需要量可提高至 $2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 而急性或慢性肾功能不全患者蛋白质目标需要量应限制在 1.0 或 $1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 以内^[103-104]。

氨基酸溶液是目前 PN 主要的蛋白质供给形式。平衡型氨基酸制剂能满足绝大多数肿瘤患者的蛋白质需求, 尚无足够证据表明特殊氨基酸在肿瘤患者营养支持中具有优势。此外, 由于静脉输注氨基酸的净利用率不到 100%, 因此应适当降低热氮比 ($\leq 100\%$)。同时, 静脉输注氨基酸可能引起高氨基酸血症, 进而加强蛋白质分解代谢, 因此, 以正氮平衡为目的时蛋白质目标需要量应接近 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

推荐 5: 提高肿瘤患者膳食和营养支持配方中脂肪供能的比例, 增加膳食能量密度 (证据级别:

低;有条件推荐)。

证据及评价:肿瘤患者能量底物中碳水化合物与脂肪的最佳比例尚不确定。但由于多数肿瘤患者存在全身性炎症、胰岛素抵抗等代谢紊乱,机体对葡萄糖的摄取和利用能力受损,脂肪成为肿瘤患者重要的供能物质。多数研究结果显示,无论是体重稳定还是体重丢失的肿瘤患者,都能充分利用外源性脂肪作为高效的能量来源^[105-106]。因此,从代谢的角度,提高脂肪在肿瘤患者尤其是有明确胰岛素抵抗的患者能量底物中的比例是有益的,在条件允许的情况下,可尽量减少碳水化合物的供给量,以降低血糖负荷^[107]。ONS 或 EN 时,通过增加制剂配方中脂肪的比例,可以有效提高制剂的能量密度,提高食欲减退、早饱和肠蠕动减少的肿瘤患者的能量摄入量,有利于机体蛋白质合成,改善肿瘤患者营养状况。脂肪乳剂是 PN 中重要的供能物质。有研究结果显示,与健康人相比,肿瘤患者对脂肪乳剂的代谢清除率更高^[108]。因此,可适当提高脂肪乳剂在肿瘤患者 PN 配方非蛋白质热量中的比例,不仅可减少高血糖风险,也可减轻水钠潴留。

推荐 6:补充生理需要量的维生素及微量元素,避免机体维生素及微量元素缺乏(证据级别:低;强烈推荐)。

证据及评价:维生素和微量元素是维持机体正常代谢所必需的营养素,在调节体内物质代谢、促进生长发育和维持机体生理功能方面发挥着重要作用。它们不能在体内合成或合成的量不足以满足机体需要,必须接受外源性补充。肿瘤患者由于进食减少、手术创伤或放化疗等原因,维生素及微量元素缺乏较常见^[108]。美国癌症协会及 ESPEN 推荐参照人体每日摄取推荐量向肿瘤患者提供微量营养素,此剂量具有良好的安全性,亦适用于正接受化疗和放疗的肿瘤患者,并可以提高治疗耐受性;应注意避免使用大剂量的微量营养素^[44]。此外,许多研究结果显示,肿瘤患者机体维生素 D 水平较低,高于标准剂量的维生素 D 可以改善多种肿瘤患者的生存质量和无病生存率^[109-111]。

三、肿瘤患者的营养支持方式及实施

肿瘤患者的营养支持贯穿整个肿瘤治疗过程,具体措施包括营养咨询、EN 与 PN、药物治疗及物理治疗等。专业的营养咨询可为肿瘤患者提供饮食、ONS、EN 与 PN 等方面的建议,并通过与患者的有效沟通,指导营养支持的具体实施。EN 与 PN 的实施,应考虑取得患者的知情同意以权衡收益、风险与

成本,尤其是终末期肿瘤患者营养支持的收益减少,必须慎重考虑人工营养的风险与成本。物理治疗包括日常的体力活动,抗阻和有氧运动训练,目的是促进机体合成代谢,促进营养素的保存和利用,增加骨骼肌量和力量。对重度营养不良的晚期肿瘤患者,可采用药物治疗以刺激食欲和肠道蠕动,降低全身炎症与高分解代谢,增加骨骼肌量与合成。

问题:肿瘤患者如何选择营养支持方式?

推荐 7:可经口进食肿瘤患者的营养支持应首选强化营养咨询;当强化营养咨询使经口进食改善但仍无法满足机体的营养需求时,则给予 ONS(证据级别:中;强烈推荐)。

推荐 8:无法经口进食或 ONS 无法满足机体的营养需求时,应及时给予人工营养(证据级别:中;强烈推荐)。

推荐 9:肿瘤患者实施人工营养应首选 EN;当 EN 无法实施或不能满足机体的营养需求或希望在短时间内改善患者营养状况时,则给予 PN(证据级别:中;强烈推荐)。

证据及评价:各国营养学会在相关指南中均指出,对于存在营养不良或营养风险的肿瘤患者,如果经口进食无法满足机体的营养需求,只要患者肠道功能正常,首先推荐通过强化营养咨询来增加经口进食^[44]。一些 RCT^[112-116]和回顾性分析^[117-121]的结果显示,强化营养咨询能明显增加患者的营养摄入量,增加体重并改善生活质量,进而避免后续治疗的中断,使患者获益。最近一项纳入了 5 项 RCT 共 488 例患者的系统评价研究结果显示,强化营养咨询较未进行强化营养咨询的营养支持能提高肿瘤患者的生活质量评分。另一项纳入了 10 项 RCT 的系统评价研究结果显示,对头颈部肿瘤患者放化疗期间进行个体化的强化营养咨询,患者营养状态和生活质量均明显改善^[33]。但当强化营养咨询改善经口进食但仍无法满足机体的营养需求时,应选用 ONS 来加强营养补充^[44]。多数临床研究结果显示,ONS 能改善肿瘤患者的营养状态,提高肿瘤患者对放化疗等治疗的耐受性,甚至延长肿瘤患者的生存时间,改善生活质量^[31,122]。Baldwin 等^[123]对 13 项 RCT 共 1 414 例肿瘤患者的 ONS 临床效果进行了一项系统评价,结果显示,ONS 较对照组能增加体重和能量摄入量,对肿瘤患者的情感、呼吸困难、食欲缺乏等也有明显的改善,但对病死率无明显影响。另有 3 项分析结直肠癌或非小细胞肺癌患者使用免疫增强型(含鱼油等免疫营养成分)ONS 的 RCT 结

果显示,与对照组相比,免疫增强型 ONS 不仅能改善肿瘤患者营养状态,对降低机体炎症反应,提高机体功能和改善生活质量也具有积极的效果^[124-126]。

无法经口进食或 ONS 无法达到能量和蛋白质目标需要量的患者,先选择通过管饲进行 EN。多项针对肿瘤患者的 Meta 分析结果均证实了 EN 较 PN 具有的潜在优势。Zhao 等^[127]对 18 项 RCT 共 2 540 例胃肠道肿瘤手术患者进行 Meta 分析,结果显示,术后使用 EN 较 PN 能减少住院时间,缩短排气时间,增加血浆清蛋白水平。Chow 等^[128]对 36 项比较肿瘤患者 EN 和 PN 效果的研究进行 Meta 分析,结果显示,EN 较 PN 能明显降低感染的发生率。Peng 等^[129]对食管癌患者术后应用 EN 和 PN 进行 Meta 分析,发现术后早期 EN 较 PN 能减少术后肺部并发症和吻合口瘘的发生,术后第 8 天时,EN 组较 PN 组血清清蛋白和前清蛋白更高。但是,近年来随着血糖管理技术提高、新型脂肪乳剂的问世、精确的营养底物供给及对导管感染等风险的管控和处理,EN 和 PN 之间的差别正逐步缩小^[130]。尽管如此,EN 由于维护肠道屏障功能和免疫功能及简化血糖管理等优势,目前被大多数国际指南作为人工喂养的首选方式。

需要进行营养支持但无法实施 EN 或 EN 无法满足机体营养需求均为 PN 的适应证。对于存在 EN 绝对禁忌证即消化道机械性梗阻、难以控制的腹膜炎、肠缺血及重度休克,且存在营养不良或营养风险的肿瘤患者,应及时进行 PN。尽管近年来许多研究结果显示,存在某些传统意义上的 EN 禁忌证,如非机械性肠梗阻、腹腔开放、早期肠瘘、胃肠道出血、肠壁水肿或使用升压药维持血压稳定的患者,仍可通过适量、谨慎的方法应用 EN 来提高临床结局,但这些重症患者由于疾病或治疗的原因,不仅 EN 难以实施或因肠道耐受性差而滞后、中断,而且绝大部分患者在治疗过程中单纯使用 EN 往往难以达到能量和蛋白质目标需要量,此时需要选择补充性 PN 或 PN。有研究结果显示,当因各种原因无法经胃肠道途径进行营养支持或经肠道营养支持无法提供能量和蛋白质目标需要量的 60%持续 7~10 d 时,补充性 PN 能使患者获益。美国胃肠病学院在其发布的最新指南中指出,住院患者第 1 周应用低能量 PN 能使患者获益,第 2 周一旦患者处于更稳定的状态 PN 即可调整至 100% 能量和蛋白质目标需要量^[131]。对于补充性 PN 的患者,随着 EN 耐受性增加、PN 需要量降低,两者间的转换需要谨慎进行以

防止过度喂养。通常来说,当 EN 提供的能量和蛋白质>60%目标需要量时即可停用 PN^[132]。

推荐 10:无法经口进食或 ONS 无法满足机体营养需求时,肿瘤患者 EN 首选经鼻胃管或鼻肠管喂养;如预计喂养时间>4 周,建议使用胃或空肠造瘘置管(证据级别:低;有条件推荐)。

证据及评价:EN 管饲途径有鼻胃管、鼻十二指肠管、鼻空肠管、胃或空肠造瘘等多种,临床上应根据疾病情况、喂养时间长短、患者精神状态及胃肠道功能进行选择。鼻胃管更符合生理,置管技术简单,方便早期开始营养支持,绝大多数患者都能适用、耐受,只有当胃喂养难以耐受或患者有高吸入风险时才转换为幽门后置管。小肠内喂养管的放置需要较高的技术,可能导致喂养开始延迟。一项纳入 12 项 RCT 的 Meta 分析结果显示,小肠喂养比胃喂养吸入性相关性肺炎发生率降低,但住院时间、机械通气持续时间和病死率相当^[130]。鼻胃管或鼻肠管留置超过 4 周会发生一系列并发症,包括鼻部糜烂、鼻窦炎、食管溃疡或梗阻等。因此,对于需要长期喂养的患者最好根据需要进行选择通过内镜、影像引导或手术行胃造瘘或空肠造瘘置管。经皮内镜胃造瘘术及经皮影像引导下胃造瘘术的出现增加了临床实践中的选择。Bozzetti^[133]研究发现,相对于鼻胃管,患者更倾向于使用经皮内镜胃造瘘术。但也有研究结果显示,头颈部肿瘤患者使用鼻胃管的并发症发生率较经皮内镜胃造瘘术更低^[134]。因此,EN 管饲途径应遵循个体化原则,根据具体情况进行选择。

需要指出的是,管饲喂养应根据肠道耐受性从低流率开始(20~30 ml/h),如果耐受情况良好则逐渐增量,同时应密切监测患者的胃肠道功能及管饲耐受性。耐受良好的患者喂养量应在 72 h 内达到目标需要量,以优化营养支持的效果。对胃肠道耐受性较差的患者,喂养量应在 7 d 内谨慎地达到目标需要量。

推荐 11:长期或重度营养不良的肿瘤患者在实施人工喂养的初期,EN 或 PN 应从小剂量开始缓慢增加,同时采取有效措施防止再喂养综合征(证据级别:低;强烈推荐)。

证据及评价:再喂养综合征指在对营养不良患者实施包括 PN、EN 及 ONS 在内的营养支持时因生物化学和临床代谢异常所出现的一系列临床表现,主要为严重的电解质紊乱,以低磷血症最常见,同时常合并低钾血症和低镁血症、糖代谢异常、液体和血钠平衡的紊乱,以及致死性心律失常等^[135-136]。再

喂养综合征是营养支持过程中威胁生命的严重并发症。研究结果显示,再喂养综合征的发生风险与患者营养不良的严重程度呈正相关^[137-138]。Ahmed 等^[139]报告对于甚少经口进食超过 5 d 的患者,为减少再喂养综合征的发生,营养干预初始 2 d 供给的能量不应超过目标需要量的一半。因此,英国国立健康与临床优化研究所在发布的营养支持指南中根据现有的临床证据,提出再喂养综合征的一些防治措施:(1)对于重度营养不良的患者,初始能量供给不应超过 $10 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 4~7 d 缓慢增加到目标需要量;(2)密切监测患者的循环容量、液体平衡、心率、心律及症状;(3)在准备开始喂养前及喂养期间,补充维生素 B1 $200 \sim 300 \text{ mg/d}$, 每天补充平衡多种维生素和微量元素;(4)注意监测,并在必要时口服、肠内或经静脉补充机体所需的钾 ($2 \sim 4 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、磷 ($0.3 \sim 0.6 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 及镁 (静脉: $0.2 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 口服: $0.4 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 等电解质^[140]。因此,对存在再喂养综合征风险的肿瘤患者,营养支持应从低能量缓慢增加到目标需要量,并严密监测循环容量、液体平衡,同时注意维生素、微量元素、电解质等的补充。一旦出现再喂养综合征的症状,应减少甚至停止能量摄入,积极纠正电解质紊乱,补充维生素,维护器官的功能。

推荐 12:病情稳定的肿瘤患者在有条件的情况下,可考虑实施家庭营养支持来满足机体的营养需求(证据级别:低;有条件推荐)。

证据及评价:营养不良或营养风险常伴随肿瘤患者终生。一些出院的肿瘤患者虽然病情平稳或肿瘤得到暂时控制,但常合并营养不良或具有较高的营养风险。出院后应继续对这类患者进行有效的家庭营养支持,改善患者的营养状态,为肿瘤患者下一步的治疗提供有效保障^[38,60,141]。

家庭营养包括家庭肠内营养(home enteral nutrition, HEN)和家庭肠外营养(home parenteral nutrition, HPN)两种方式。实施家庭营养支持不仅需要满足住院患者人工营养的基本条件,还要求患者病情稳定可以出院继续接受营养支持,获得患者和家属的配合,以及有合适的实施 HEN 或 HPN 的家庭环境^[142-144]。需要注意的是,与住院患者的人工营养不同,家庭营养支持是患者在家庭中自主进行,实施过程中存在更多的不确定性,更需要医患双方的密切合作和共同努力,方可保障家庭营养支持安全有效实施。

适合 HEN 的肿瘤患者最常见的营养不良原因是肿瘤引起的进食减少,其次是吞咽障碍。这类患者胃肠道功能基本正常,病情平稳可以出院在家庭中接受 PN。适合 HPN 的肿瘤患者最常见的营养不良原因是慢性肠衰竭、恶性肿瘤梗阻或胃肠道不全梗阻等。这类患者病情稳定可以出院,但存在肠功能暂时性或永久性障碍,无法进行 EN 或 EN 不能满足机体对营养的需求,估计需在 >2 周的时间里通过肠外途径供给营养及液体来维持生命,且患者和家属均渴望并要求出院在家中继续治疗^[144]。家庭营养支持是住院营养支持的延续,其实施的必要条件包括专业营养支持小组的指导、获得各种营养支持制剂的便利途径、家庭成员的参与、管理部门的支持、社会的配合和团体的协作。专业营养支持小组负责制订和调整营养支持方案、建立并维护输注途径、监测与评估效果、处理并发症、随访患者,以及决定中止、继续或更换营养支持方案等。需要指出的是,由于预期生存时间较短的肿瘤患者的根本死亡原因主要为原发肿瘤疾病而非营养不良,且该类患者的自主活动能力和生活质量均较差,因此家庭营养支持是否应用于预期生存时间较短的肿瘤患者,需要综合考虑原发肿瘤及营养不良等因素对患者预后的影响,特别是对患者生存时间和生活质量的影响,同时积极了解患者及家属对 HPN 效果的期望,权衡利弊后做出决定。

四、肿瘤患者的围手术期营养支持

问题:哪些肿瘤患者围手术期需要营养支持?

推荐 13:中、重度营养不良肿瘤患者可从围手术期营养支持中获益(证据级别:中;强烈推荐)。

推荐 14:预期围手术期无法经口进食或摄入的能量和蛋白质 <60% 目标需要量超过 7 d 的肿瘤患者应接受营养支持(证据级别:中;强烈推荐)。

证据及评价:手术创伤应激和围手术期营养摄入中止或减少等多种因素均可引起或加重肿瘤患者围手术期营养不良的发生。大量临床研究结果显示,营养不良患者术后并发症(包括感染、吻合口瘘等)发生率和病死率升高,ICU 停留时间及住院时间延长,医疗费用增加,影响患者的临床结局及生活质量^[145-150]。需要接受大手术的中、重度营养不良患者,以及重大、复杂手术后处于严重应激状态的危重患者,往往不能耐受长时间的营养缺乏,应及时给予恰当的营养支持。需要指出的是,没有明显营养不良的肿瘤患者并不能从营养支持中获益,不推荐对肿瘤患者常规进行围手术期营养支持,但存在营养

不良特别是重度营养不良的患者则可从合理的营养支持中获益^[44,131]。

ESPEN 在指南中推荐对中、重度营养不良患者给予 7~14 d 的术前营养支持,并建议推迟此类患者的手术时间。加拿大肿瘤协会研究发现,即使将非急症结肠肿瘤患者的手术时间推迟至确诊后 6 周,病死率或总体生存率也未受影响^[151]。Bozzetti^[152]总结 5 项 RCT 发现,对于存在营养不良的胃肠道肿瘤患者,术前 EN 或 PN 能明显减少术后并发症。Meijerink 等^[153]对 200 例胃肠道肿瘤患者进行分析发现,重度营养不良患者术前给予至少 10 d 的 EN 或 PN 能明显减少术后并发症尤其是感染并发症的发生,并且该作用随着患者术前营养不良程度的增加而更加明显。Wu 等^[154]分析 468 例中、重度营养不良的胃肠道肿瘤患者发现,围手术期接受营养支持(EN 或 PN)的患者较未接受营养支持者在并发症发生率、病死率和术后住院时间上都有明显获益。近年一项 Meta 分析的结果显示,对营养不良患者进行围手术期营养支持可有效地降低感染和非感染并发症发生率,缩短住院时间^[155]。美国胃肠学院在最近发布的住院患者营养支持指南中推荐,对有高营养风险或预计 5~7 d 无法经口进食的住院患者应进行营养支持^[131]。CSPEN 在围手术期营养支持指南中明确指出,营养不良患者围手术期接受营养支持可降低感染性及非感染性并发症发生率^[52]。需要指出的是,充足的能量和蛋白质是影响营养支持效果和临床结局的重要因素,能量及蛋白质不足可造成机体组织消耗,影响器官的结构和功能,从而影响患者预后。Neumayer 等^[156]发现,术后足量(>60%能量和蛋白质目标需要量)和术后早期(48 h 内)营养支持能明显缩短术后住院时间,降低费用。随后的多项研究结果也证实,只有能量摄入>65%目标需要量才能有效地改善患者的临床结局。Tsai 等^[157]对外科重症患者进行回顾性分析,发现入院后接受<60%能量目标需要量的患者较>60%者病死率风险明显升高。因此,围手术期的营养支持对营养不良的肿瘤患者具有积极作用,但需要选择合适的病例,合理有效地开展,方可使患者受益。

问题:肿瘤患者围手术期如何实施营养支持?

推荐 15:无论是行根治还是行姑息手术的肿瘤患者,均应按照加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)原则和流程实施围手术期的营养支持(证据级别:高;强烈推荐)。

证据及评价:ERAS 的宗旨是采用一系列有循

证医学证据、优化的围手术期处理措施,维护机体正常生理功能,最大限度减少手术应激对机体所造成的损害,减少机体瘦体重的消耗,降低并发症发生率和病死率,缩短住院时间,从而达到快速康复的目的^[158-165]。ERAS 的具体措施主要包括:(1)术前避免长时间禁食和禁水,可有效避免机体过早出现蛋白质分解,降低低血糖发生率,有利于术中体液管理,减轻术后胰岛素抵抗;(2)不做常规清洁灌肠,少用鼻胃管、引流管,适当控制输液,应用微创手术方式以减少机体对治疗措施产生的应激;(3)术中应用硬膜外麻醉、区域阻滞麻醉,甚至可选择全身麻醉联合硬膜外、区域阻滞麻醉,术后应用硬膜外阻滞镇痛,以阻断应激信号的传导,减少机体对应激的反应,取得快速康复的效果;(4)术后有效的镇痛可促使患者术后早期下床活动、早期进食,减轻机体炎症反应和分解代谢,有利于快速康复。

肿瘤患者围手术期的营养支持应遵循 ERAS 原则。大多数外科手术患者无需从手术前夜开始禁食。无误吸风险的非糖尿病患者麻醉前 2 h 可摄入适量的碳水化合物;无法进食或术前禁饮患者可静脉输注一定剂量的葡萄糖。Lambert 和 Carey^[166]研究发现,术前禁食最小化、进食清流质时仅需禁食 2 h、术后早期经口进流食这几项指南推荐意见背后都有强大且一致的证据支持。多项针对胃肠道肿瘤患者的研究结果显示,术前给予碳水化合物者较传统禁食者围手术期客观感觉评分明显改善,特别是口渴感和饥饿感,术后胰岛素抵抗明显降低,住院时间缩短^[167-169]。迄今共有 4 项 Meta 分析或系统评价探讨了术前给予碳水化合物较传统术前禁食对手术患者的益处,结果一致显示,前者能改善术后胰岛素抵抗,提高各项术后舒适指数,缩短住院时间^[170-173]。CSPEN 在更新围手术期营养支持指南时推荐对于无胃肠道动力障碍患者麻醉 6 h 前允许进软食,2 h 前允许进食清流质^[52]。

手术后早期进食或 EN 是 ERAS 的另一个重要措施,其意义不仅仅是提供营养底物,更重要的是降低术后机体高分解代谢反应和胰岛素抵抗,减少炎性介质释放、促进合成代谢和机体恢复,维护肠黏膜屏障及免疫功能,防止肠道细菌移位。大量临床研究结果显示,术后早期经口进食或 EN 有助于改善营养状态,促进伤口愈合,减少并发症,缩短住院时间^[174-177]。胃肠道肿瘤患者术后早期进食较禁食不仅不会增加吻合口破裂、误吸等并发症发生率,反而会降低感染性并发症发生率,缩短住院时间^[178-181]。

Lewis 等^[182]对 11 项 RCT 共 837 例胃肠道肿瘤手术患者进行 Meta 分析发现,术后早期经口进食或管饲并未增加吻合口破裂的发生,并且能减少感染并发症。Zhong 等^[155]对 15 篇 RCT 共 3 831 例外科患者进行 Meta 分析发现,营养支持能降低感染和非感染并发症发生率,缩短住院时间,但病死率和住院费用并无明显差异。谈善军等^[183]对 14 篇 RCT 共 875 例胰十二指肠切除术患者进行 Meta 分析,结果显示,胰十二指肠切除术后早期应用 EN 能有效地促进术后肠功能恢复,缩短住院时间,减少术后并发症,降低住院费用。因此,包括 CSPEN 和 ERAS 在内的多个学会均在指南中推荐鼓励各种类型手术患者术后经口进食,并根据患者耐受程度逐渐加量^[52,163-164,184]。

肿瘤患者围手术期的营养支持有 ONS、EN 和 PN 等多种形式,各有适应证和优缺点,应用时需互相配合、取长补短。一般说来,消化道功能正常或具有部分消化道功能患者应优先使用 ONS 或 EN,如果 EN 无法提供能量及蛋白质目标需要量时可行 PN 补充。无法实施 EN 或能量及蛋白质目标需要量较高及希望在短时间内改善患者营养状况时,则应选用 PN。ONS 是肿瘤患者重要的营养支持方式,大量临床研究结果显示,ONS 对于加速伤口愈合、恢复机体组成、减少体重丢失、降低术后并发症发生率和再入院率、缩短住院时间、改善生活质量均有积极作用^[125,185]。Burden 等^[186]发现营养不良肠癌手术患者术前应用高蛋白 ONS 后,手术部位感染性并发症发生率明显降低。Imamura 等^[187]研究证实,接受全胃切除术的胃癌患者围手术期 ONS 可明显减少术后体重丢失。因此,多国营养学会在指南中均指出,对于存在营养风险或营养不良且能够经口进食的手术患者,如果预计围手术期不能正常进食时间超过 7 d,或经口进食仅提供<60%能量和蛋白质目标需要量时,推荐使用 ONS^[44,52,188]。如果无法经口进食或 ONS 无法达到能量和蛋白质目标需要量,则可选择通过管饲进行 EN。迄今多项 Meta 分析结果显示,EN 较 PN 在减少感染并发症、吻合口瘘、腹腔脓肿发生率及缩短住院时间上均有优势^[129,189]。当患者因消化道机械性梗阻、不受控制的腹膜炎、肠缺血、重度休克、高位或高流量肠瘘、胃肠道出血等无法使用 EN 时,应选择 PN。另外,部分营养不良或高营养风险患者虽能够接受 EN,但 EN 无法提供能量和蛋白质目标需要量,则应选择补充性 PN 或 PN。研究结果显示,因各种原因无法经

肠道途径进行营养支持或预计经肠道途径无法提供 60%能量和蛋白质目标需要量持续 7~10 d 时,联合 PN 可使患者获益^[131]。值得注意的是,对于重度营养不良或长期禁食的肿瘤患者,营养支持应从低剂量开始并根据患者的耐受情况逐渐增加,防止发生再喂养综合征。接受 EN 和 PN 联合治疗的患者,随着 EN 耐受性增加,应逐渐减少 PN 供给量以防止过度喂养。通常来说,当 EN 提供的能量和蛋白质>60%目标需要量时即可停用 PN。围手术期营养支持应持续 7~10 d,更短时间的营养支持难以达到预期效果。

推荐 16:围手术期接受营养支持的营养不良肿瘤患者,出院后应继续接受适当的营养支持(证据级别:中;强烈推荐)。

证据及评价:对于接受手术治疗后出院的肿瘤患者,虽然病情平稳,肿瘤得到有效或暂时控制,但由于手术创伤应激及机体本身存在肿瘤导致的代谢改变,术后相当长时期内机体仍处于分解代谢状态,常合并营养不良或高营养风险。

此外,肿瘤患者术后常需要进行辅助放化疗,放化疗的毒副作用会加重患者的营养不良。Corish 等^[190]研究发现,70%接受手术的肿瘤患者出院后出现体重下降。因此,为防止肿瘤患者出院后营养状态的持续恶化,出院后继续对这类患者进行有效的家庭营养支持十分必要。

目前肿瘤患者术后出院后进行营养支持的临床研究证据相对较少,但现有的研究结果显示,对肿瘤手术后的营养不良患者在出院后进行营养支持,不仅是为患者提供机体所需要的营养底物,改善营养状态,更重要的是机体营养状态的改善将增加患者对放化疗等肿瘤后续治疗的耐受性,降低肿瘤相关治疗的中断率,甚至提高肿瘤患者的生存率和生活质量^[141]。Gavazzi 等^[38]通过一项多中心 RCT 对出院时 NRS-2002 评分 ≥ 3 的上消化道恶性肿瘤术后患者开展至少 2 个月的 HEN 或营养咨询,结果显示,HEN 组出院后 2 个月和 6 个月的体重较出院时无明显变化,营养咨询组则分别下降了 3.6 kg 和 2.4 kg,HEN 组化疗完成率较营养咨询组明显提高,HEN 组在营养支持期间无相关并发症发生,生活质量两组无明显差异。Senesse 等^[191]在一项多中心前瞻性观察性研究中对 370 例胃肠道肿瘤患者开展至少 14 d 的 HPN(其中 84%的患者在经口进食基础上给予 PN),结果显示,患者的生活质量评分明显提高,体重明显增加,营养风险评分明显下降。因

此, ESPEN 在其最新的肿瘤营养指南中推荐, 术后营养不良的肿瘤患者出院后应继续接受营养支持, 但具体的营养支持方式应综合患者的肠道功能、营养状态、疾病种类等进行个体化选择^[44]。一般来说, 出院后肿瘤患者的营养支持方式与住院患者相似, 同样首选 EN; 当 EN 无法实施或不能满足营养需求时, 则给予 PN^[52, 131]。

推荐 17: 含精氨酸、 ω -3 PUFA、谷氨酰胺、核苷酸等免疫调节成分的免疫增强型 EN 制剂对头颈部及上消化道肿瘤手术患者有益 (证据级别: 中; 有条件推荐)。

证据及评价: 免疫增强型 EN 制剂是在标准型 EN 制剂基础上添加谷氨酰胺、精氨酸、 ω -3 PUFA、核苷酸或抗氧化营养素等特殊营养素, 利用这些物质的药理作用达到调节机体代谢和免疫功能的。迄今关于免疫增强型 EN 制剂在围手术期中应用的 Meta 分析共 15 项, 多数结果提示, 免疫增强型 EN 制剂可改善患者的免疫功能, 降低感染性并发症发生率, 缩短住院时间, 改善临床预后。至于免疫增强型 EN 制剂在肿瘤患者围手术期中的应用效果, 大量的临床试验研究和 Meta 分析结果显示, 不同类型的肿瘤患者不尽相同; 其中头颈部肿瘤及上消化道恶性肿瘤择期手术的患者使用免疫增强型 EN 制剂在维持机体瘦体重、降低术后感染并发症发生率方面具有明显优势。Klek 等^[192] 回顾了 2001—2009 年的临床资料, 发现胃和胰腺肿瘤患者围手术期应用免疫增强型 EN 制剂有助于改善临床结局。Vidal-Casariago 等^[193] 对免疫增强型 EN 制剂在头颈部肿瘤患者围手术期的应用进行 Meta 分析, 发现其较标准 EN 能减少瘘的发生, 缩短住院时间。Wong 和 Aly^[194] 对 19 项 RCT 共 2 016 例上消化道手术患者进行 Meta 分析发现, 术后使用免疫增强型 EN 制剂能减少伤口感染并发症, 缩短住院时间, 但其他并发症发生率和病死率无明显差异。因此, 目前 ASPEN、ESPEN 及 ERAS 等多个学会均在指南中建议围手术期应合理应用免疫增强型 EN 制剂, 以使患者获益^[44, 131, 164, 184]。

五、接受化疗的肿瘤患者的营养支持

问题: 化疗与营养状况之间的相互影响如何?

推荐 18: 化疗可引起食欲缺乏、恶心、呕吐、黏膜炎、腹泻等一系列不良反应, 导致患者营养摄入障碍, 引起营养不良 (证据级别: 中; 强烈推荐)。

推荐 19: 患者的营养状况会影响化疗药物的分布、代谢, 营养不良将增加化疗相关不良反应发生

率, 并影响肿瘤对化疗的反应 (证据级别: 中; 强烈推荐)。

证据及评价: 化疗是治疗恶性肿瘤的主要手段之一, 常引起明显的毒性反应, 尤其是消化道反应如恶心呕吐、腹痛腹泻、黏膜炎等, 使营养素摄入不足或吸收障碍, 导致体重下降, 骨骼肌及脂肪丢失, 从而影响机体重要器官功能。Nishimura 等^[195] 分析 227 例接受化疗的肿瘤患者, 口腔黏膜炎发生率约为 64%, 其中 3 度及以上口腔黏膜炎发生率为 4.8%。Krishna 等^[196] 报告化疗相关性下消化道黏膜炎的发生率为 15.5%。另外, 化疗也可影响支配肠道的神经, 或直接影响肠道的分泌和运动, 诱导炎症的产生, 引起化疗相关性腹泻^[197]。另外, 化疗药物可刺激 5-羟色胺分泌, 抑制外周及中枢食欲刺激素的分泌, 导致食欲缺乏^[198]。Sánchez-Lara 等^[199] 发现接受化疗的肿瘤患者食欲缺乏发生率高达 46%, 且这类患者更易出现体重下降和营养不良。Escobar 等^[200] 报告化疗后 5 d 内呕吐发生率为 20.8%, 恶心发生率为 42%, 其中 23.8% 的患者有明显的恶心。上述化疗相关不良反应都会导致患者营养摄入障碍及营养不良, 引起骨骼肌及体重丢失, 最终影响患者的生活质量及生存^[199]。此外, 化疗药物可影响患者肠道微生物的组成, 而肠道微生物群的改变又会影响肠黏膜的屏障、免疫及修复, 进而导致化疗相关黏膜炎的发生^[201-202]。

另一方面, 患者的营养状况也会影响化疗药物的分布、代谢, 营养不良会增加化疗相关不良反应的发生率, 并能影响肿瘤对化疗的反应, 降低患者对化疗的耐受程度, 致使患者无法完成或提前中止治疗计划, 最终影响患者的抗肿瘤效果。研究结果显示, 蛋白质缺乏会减慢蒽环类药物的清除速度, 延长心脏接触药物的时间, 从而增加了蒽环类药物的心脏毒性^[203]。Arrieta 等^[77] 分析 100 例非小细胞肺癌患者, 发现营养不良患者化疗相关不良反应发生率更高。Blauwhoff-Buskermolen 等^[204] 发现晚期结直肠癌患者化疗 3 个月后肌肉面积平均减少 6.1%, 肌肉丢失量超过 9% 的患者其生存率明显降低。Rutten 等^[205] 分析 123 例接受新辅助化疗的卵巢癌患者, 发现骨骼肌丢失患者的总生存率较骨骼肌正常者明显降低。Ross 等^[206] 分析接受化疗的肺癌患者, 发现体重减轻患者化疗完成率更低、不良反应更多、生存时间更短。因此, 肿瘤患者化疗时除考虑疾病治疗目标 (治愈、控制或姑息), 还应保证充足的营养摄入, 积极预防和改善营养不良, 达到或保持理想的

体重,防止瘦体重的丢失。良好的营养状态不仅能提高患者的生活质量,也是化疗顺利实施的保证。

问题:接受化疗的肿瘤患者是否需要营养支持?

推荐 20:化疗期间应保证机体充足的营养供应,对于治疗前已存在营养不良或营养风险的患者,以及治疗期间出现严重不良反应、无法正常进食或进食量明显减少的患者应及时给予营养支持(证据级别:中;强烈推荐)。

推荐 21:接受高剂量化疗、造血干细胞及外周干细胞移植(hematopoietic and peripheral blood stem cell transplantation, HSCT)的患者需保证充分的营养摄入,经口摄入不足的患者应进行积极的人工营养支持(证据级别:极低;强烈推荐)。

证据及评价:接受化疗的非终末期肿瘤患者的营养支持目标是预防和治疗营养不良或癌性恶病质,提高患者对化疗的耐受性和依从性,控制化疗不良反应,改善生活质量。目前认为,肿瘤患者在接受化疗前及化疗期间应进行营养风险筛查及营养状况评价,对于营养状况良好的接受化疗的肿瘤患者,不推荐常规应用营养支持。但对治疗开始前已经存在中、重度营养不良患者,尤其是高龄、晚期、进食障碍的肿瘤患者,或在化疗过程中出现严重不良反应,预计不能进食时间>7 d 的患者,应及时进行营养支持。Langius 等^[33]系统回顾多项 RCT 发现,饮食营养咨询能改善患者的营养状况及生活质量。但并非所有接受化疗的肿瘤患者都需要营养支持;一项纳入 358 例接受化疗且体重减轻的肿瘤患者(胃肠道肿瘤、肺癌)的 RCT 的结果显示,营养干预(膳食建议、营养补充)并不影响患者的体重、生活质量及病死率^[207]。另有多个研究结果显示,如患者无严重的营养不良或能量缺乏,常规给予 EN 或 PN 并不能改善患者的生存时间,后者反而会增加感染风险、降低肿瘤对化疗的反应^[208-209]。Sachdev 等^[210]分析了 100 例接受放化疗的头颈部鳞状细胞癌患者,其中 33 例患者需要 PN,高龄、营养不良及进食减少是需要 PN 的独立预后因素。Bozzetti^[133]分析了营养支持对食管癌患者的影响,发现 EN 可以改善放化疗期间患者的营养状况、减少并发症的发生。此外,对存在癌性恶病质的接受化疗的肿瘤患者,营养支持可明显改善营养摄入、维持体重、提高生活质量及生存时间^[32]。

进行高剂量化疗或 HSCT 的患者常需接受高剂量化疗,化疗引起的一系列不良反应会影响患者的营养摄入,导致不良临床结局^[211]。许多需要高剂

量化疗或 HSCT 的血液系统肿瘤患者,入院时已有营养不良,高剂量放化疗会引起恶心、呕吐、黏膜炎、腹泻和感染等,经口进食障碍及体重减轻又会对患者的临床结局带来负面影响^[41,211]。因此,对于 HSCT 患者入院时即应行营养筛查,入院后每周监测患者的营养状况、营养摄取及消耗情况,保证每日充分的营养素摄入,对营养不足患者应及时给予营养支持,避免体重进一步丢失。在肠道功能基本正常的情况下,应优先考虑 ONS 或 EN。对于同种异体 HSCT 患者,与 PN 相比 EN 能降低感染发生率^[212-213]。对于 HSCT 患者,EN 较 PN 更能降低移植植物抗宿主反应、住院时间、血小板计数恢复时间^[212,214-215]。当出现严重的毒性黏膜炎、胃肠道感染、顽固性呕吐、肠梗阻、严重吸收不良、持续腹泻或症状性胃肠道移植植物抗宿主反应时,可考虑给予 PN。PN 的优势在于能选择性提供营养混合物。最近一项 RCT 的结果显示,由药剂师控制的 PN 方案较常规方案营养支持效果更好^[216]。另一项研究结果显示,个体化 PN 方案组患者营养状况更佳、住院时间更短^[217]。

高剂量化疗和 HSCT 可导致严重的免疫抑制,从而增加食源性感染风险,但通过无菌饮食防止胃肠道感染尚无证据支持。美国疾病预防控制中心在感染治疗指南中推荐,HSCT 相关中性粒细胞减少期间无须特别饮食^[218]。Boyle 等^[219]分析 4 069 例 HSCT 患者的临床资料,只有 0.3% 的患者在移植 1 年内发生了食源性感染,其中大部分患者感染并未导致其他并发症。Trifilio 等^[220]分析 726 例 HSCT 患者的临床资料,发现 363 例无菌饮食患者的感染发生率明显高于正常饮食患者。在一项 RCT 中,78 例初诊急性白血病患者在化疗期间分别接受新鲜或无菌的饮食,两组的感染率、发热率和生存率之间没有差异^[221]。在另一项类似的随机研究中,Moody 等^[222]发现接受无菌饮食或标准饮食的儿童肿瘤患者感染率没有差异。尽管如此,对于中性粒细胞减少的患者,还是应更加强调严格遵守食品安全指南,规范食物的购买、储存、烹饪等流程,尽量减小食源性感染的风险。

问题:接受化疗的肿瘤患者如何选择合理的营养支持方式?

推荐 22:吞咽及胃肠道功能正常的患者建议选择 ONS,进食障碍但胃肠道功能正常或可耐受的患者建议选择管饲;肠道功能障碍、EN 无法施行或无法提供能量与蛋白质目标需要量时应选择补充性

PN 或 PN (证据级别:低;强烈推荐)。

证据及评价:ONS 是最常见的营养支持方式,适用于能够吞咽、胃肠道功能正常的患者。一项比较常规饮食与 ONS 差异的 RCT 共入组 92 例晚期非小细胞肺癌接受化疗的肿瘤患者,ONS 组瘦体重明显增加,疲劳、食欲缺乏和神经病变等不良反应明显减少^[223]。另外,ONS 应使用高能量密度的营养制剂,更易达到目标需要量^[224]。

对于上消化道肿瘤,严重的口腔、食管黏膜炎导致进食障碍但胃肠道功能正常或可耐受的患者推荐使用管饲。管饲方式既可选择鼻胃管,也可选择经内镜胃造瘘术。多项研究结果显示,与 PN 相比 EN 的并发症发生率更低,是更加安全的营养支持方式。一项纳入 91 例接受新辅助化疗食管癌患者的 RCT 结果显示,EN 组 3~4 级白细胞、中性粒细胞减少发生率明显低于 PN 组^[225]。一项 Meta 分析结果显示,对于接受化疗的青少年患者,没有充足的证据表明 PN 优于 EN^[226]。Ishizuka 等^[227]分析 109 例采用中心静脉导管进行化疗的结直肠癌术后患者,发现 PN 是中心静脉导管相关血流感染的相关因素。另一项纳入 425 例接受化疗肿瘤患者的前瞻性研究结果显示,倾向性评分匹配后 PN 仍是中心静脉导管相关血流感染的独立预后因素^[228]。

只有因肠道功能障碍(如消化道梗阻、胃肠道黏膜损伤、严重呕吐)或严重放射性肠炎无法施行 EN 或不能耐受 EN 的患者,才推荐使用 PN。此外,如果通过经肠道途径摄入能量和蛋白质<60%目标需要量超过 10 d 时,应使用补充性 PN 或 PN^[132]。一项纳入 82 例晚期结直肠癌接受化疗的肿瘤患者的 RCT 结果显示,补充性 PN 组在减少体重丢失、化疗不良反应和提高生活质量方面优于 EN 组^[229]。对于长期 PN 患者,需要严格监测血糖和电解质,以防止相关代谢并发症,并密切评估营养支持对临床结果的影响。

六、接受放疗的肿瘤患者的营养支持

问题:哪些接受放疗的肿瘤患者需要营养支持?

推荐 23:营养状况良好的放疗患者不推荐常规接受营养支持。存在营养不良或营养风险的肿瘤患者在接受放疗时需要进行营养支持(证据级别:中;强烈推荐)。

推荐 24:放疗期间出现严重不良反应、无法正常进食或进食量明显减少的患者应及时给予充足的营养摄入,以避免营养状态恶化和放疗中断(证据级别:中;强烈推荐)。

证据及评价:肿瘤患者放疗的效果与机体的营养状况息息相关。营养不良能引起机体细胞、组织的修复功能下降,机体耐受性恶化,更易出现较严重的放疗不良反应,导致治疗不足、间断甚至中止,从而影响放疗效果。研究结果显示,接受放疗的头颈部肿瘤患者中约 10% 由于不良反应中断治疗,当联合同期化疗时,57% 的患者体重下降超过 20%,29% 的患者被迫中止治疗。来自消化道肿瘤的研究资料同样显示,营养不良患者接受放疗期间中断治疗的比例更高。另一方面,放疗在杀灭肿瘤细胞的同时,难以避免地损害机体组织、器官,影响营养素的摄取、消化和吸收,对机体的营养状况造成不良影响。研究结果显示,90% 接受放疗的头颈部肿瘤患者出现黏膜炎症,导致口腔疼痛、口腔干燥、味觉丧失、吞咽困难、进食减少,在放疗过程中出现体重明显下降及营养不良的其他表现^[12]。以上放疗不良反应在治疗的不同时期出现,并可持续到放化疗结束后 2~3 周。腹部放疗可通过直接和间接的方式影响胃肠道黏膜,损伤肠道屏障功能,导致恶心、呕吐、痉挛性腹痛、发热和腹泻等症状,影响营养素的摄入、消化及吸收,部分患者产生慢性放射性肠炎,发生慢性肠梗阻或肠瘘等并发症。骨髓是另一个受放疗影响较大的器官,放疗的不良反应表现为贫血、白细胞和血小板计数减少,损害患者的免疫功能,增加其对感染的易感性。因此,放疗患者应接受全面的营养评估、充分的个体化营养咨询,并根据具体情况进行营养干预。

多项 RCT 结果显示,对放疗患者进行营养支持可以改善患者的营养素摄入、增加体重并改善患者生活质量,从而避免治疗中断,最终使患者获益^[115,118,230]。头颈部肿瘤和食管癌患者放化疗期间黏膜炎导致的体重下降,可通过营养支持进行纠正。Isenring 等^[115]研究发现,对于可下床活动的头颈部和胃肠道肿瘤放疗患者,及时给予营养干预可以有效减少体重丢失、防止营养状态恶化、提高生活质量。Langius 等^[33]总结了 10 项头颈部肿瘤患者放化疗期间接受营养支持的 RCT,发现营养支持能明显改善机体营养状态和生活质量。Bozzetti 等^[231]的研究结果显示,食管癌患者接受放疗后,恰当的营养支持可以预防由吞咽困难导致的营养不足及其造成的机体营养状态进一步恶化。同样,一项纳入 111 例接受放疗的结肠癌患者的 RCT 结果显示,放疗前 3 个月内进行营养支持的患者比未行营养支持者能量和蛋白摄入及生活质量改善^[112]。治疗开始

前已存在中、重度营养不良的患者,或在放化疗过程中出现严重不良反应、中-重度吞咽梗阻,预计无法进食时间>7 d 的患者,应及时进行营养支持。即使接受放疗前营养状况良好的患者,治疗过程中仍会发生营养不良^[232]。因此,肿瘤患者在放疗的同时接受合理的营养支持十分必要。

问题:接受放疗的肿瘤患者如何进行合理的营养干预?

推荐 25:放疗期间需要通过个体化的营养咨询确保充足的营养摄入,以避免营养状态恶化和放疗中断(证据级别:中;强烈推荐)。

推荐 26:ONS 是放疗患者 EN 的首选方式,对放疗引起的重度黏膜炎或头颈部肿瘤伴吞咽困难的患者或能量、蛋白质摄入不足的患者建议早期行管饲营养支持(证据级别:低;强烈推荐)。

推荐 27:出现严重放射性肠炎和营养吸收不良,EN 无法实施或满足机体需求时应及时行 PN(证据级别:中;强烈推荐)。

证据及评价:放疗患者在接受治疗前需要进行营养风险筛查或营养评定,并在随后的治疗过程中及时进行重新评估,以便在患者发生营养不良前给予早期营养干预。临床研究结果显示,由受过训练的专业人士进行个体化营养咨询可改善放疗患者的营养素摄入、增加体重并改善生活质量,从而避免治疗中断,最终使患者获益^[112-116,118,230]。营养咨询的目的是确定能量和蛋白质目标需要量、尽量减少体重丢失并保持生活质量。澳大利亚临床肿瘤学会在指南中推荐头颈部肿瘤患者放疗期间每周接受一次营养咨询,随访期间每 2 周接受一次营养咨询并至少持续 6 周。如果患者需要营养支持,应尽早启动。

EN 可加速因放疗受损的胃肠道黏膜的修复,有助于维护肠黏膜屏障、防止肠道细菌移位和肠源性感染。因此,放疗患者的营养支持首选 EN。EN 的途径主要包括 ONS 和管饲。目前,ONS 在接受放疗肿瘤患者中应用的相关研究相对较少,现有的临床研究结果显示,ONS 能改善肿瘤患者的营养状态,提高肿瘤患者对放化疗等治疗的耐受性,甚至延长肿瘤患者的生存时间,改善生活质量,是放疗患者 EN 的首选方式^[31,122]。Ravasco 等^[122]发现,对接受放疗的头颈部和结直肠癌肿瘤患者进行个体化营养咨询及 ONS,能增加患者能量和蛋白质的摄入量,改善生活质量及生存时间。Baldwin 等^[123]对 13 项 RCT 共 1 414 例肿瘤患者的 ONS 临床效果进行系

统评价,证实 ONS 能增加体重和能量摄入量,改善肿瘤患者的情绪低落、呼吸困难及食欲缺乏。

头颈部肿瘤或食管癌伴吞咽困难患者及合并严重放射性口腔或食管黏膜炎患者,ONS 往往难以实施或无法满足机体需求,需要接受管饲。而对于高营养风险患者(如下咽部原发癌、T4 期肿瘤、联合放化疗),预防性管饲及放疗早期即给予 EN,相对于出现吞咽困难后才开始管饲更能保持患者的营养状态和避免放疗中断,降低再住院治疗率^[233-234]。此外,对于食物摄入不足患者行管饲比 ONS 更能减少体重丢失,患者中断治疗和再住院的频率和持续时间也会下降。

EN 可选择经鼻或经皮胃肠道置管进行管饲。短期 EN(<30 d)可通过鼻胃管实现,更长时间的 EN 可通过经皮内镜胃造瘘术实施。经皮内镜胃造瘘术与影像引导下胃造瘘术相比,腹膜炎发生率和病死率较低^[235]。有多项 RCT 和系统评价的结果显示,经皮内镜胃造瘘术和鼻饲管喂养均能有效改善头颈部肿瘤患者及吞咽困难患者营养状况,但前者置管脱落的风险更低,患者的生活质量更高,肺炎和其他感染的风险两者相似^[233-234,236-237]。

因此,接受放疗的肿瘤患者营养支持的基本原则是 ONS 较管饲优先,EN 较 PN 优先,不推荐常规或无选择地进行 PN。但对于存在消化道梗阻,放疗所致胃肠道黏膜损伤,严重吞咽困难及顽固性恶心、呕吐、腹泻和吸收不良的患者,以及因严重放射性肠炎不能耐受 EN,或者经肠道途径无法摄入 60% 能量和蛋白质目标需要量超过 10 d 时推荐使用补充性 PN 或 PN。当患者出现肠功能衰竭时,HPN 是合理的选择^[238],其效果优于手术干预^[239-240]。

七、晚期肿瘤患者的营养支持

问题:晚期肿瘤患者是否需要营养支持? 如何实施?

推荐 28:晚期肿瘤患者是否需要营养支持应综合考虑肿瘤预后、患者预期生存时间和生活质量、营养支持的潜在效果及患者和家属的意愿(证据级别:低;有条件推荐)。

证据及评价:晚期肿瘤患者是否需要营养支持不仅是医学问题,还涉及社会伦理、医疗资源合理使用、患者和家属的意愿等因素。因此,应以临床指征和社会伦理为依据,综合考虑肿瘤预后、患者的营养状况、营养支持的风险效益比,在尊重患者和家属的权利和意愿的基础上,兼顾公平合理使用有限医疗资源的原则,以决定是否实施营养支持^[241-242]。

预期生存时间是晚期肿瘤患者是否接受营养支持最重要的参考因素。如果患者预期生存时间数月或数年,有机会接受有效的抗肿瘤药物治疗(如时效依赖性化疗、分子靶向治疗),营养支持的主要目的应该是提供充足的能量和蛋白质、减少代谢紊乱,保持足够的体力并达到生活自理,甚至使失去指征的患者再次获得治疗机会。对于晚期肿瘤患者,最好由一个多学科团队提供包括营养咨询、体育锻炼、营养支持、肿瘤治疗在内的评估和建议。营养支持实施过程中应为患者设定合理的短期和中期目标,包括营养状况、机体功能和生活质量等,并根据其变化决定下一步的营养支持方案。一旦目标确定,应尽快启动营养支持,并贯彻治疗始终。早期的主要目标是修复或维持营养储备、功能状态,后期则重点转为尽可能提高生活质量、保持体重,减轻不愉快的症状。对于恶性度较低、预后相对较好、预期生存时间超过数月且无炎症反应的患者,应进行个体化营养咨询并给予充足的营养支持,不宜将体力状态视为是否进行营养支持的决定性因素^[241-242]。相反,肿瘤进展迅速且全身炎症反应重的患者(除抗肿瘤治疗引起),从营养支持中获益的可能性较小。

晚期肿瘤患者常用的营养支持方式包括营养咨询、ONS、EN 及 PN。营养咨询以促进喂养及改善喂养相关症状为原则,可根据患者对食物的偏好选择合适的营养底物,并不需要严苛规定每日膳食种类和摄入量,应最小化食物相关不适感和最大化食物相关愉悦感,必要时可以给予 ONS。ONS 在提供有效的营养底物外,还可补充免疫调节剂和抗炎物质。当患者因原发疾病或肿瘤相关治疗而不能或不愿经口进食,或经口进食及 ONS 摄入的营养素不足以满足机体合成代谢的需要,应考虑采用管饲进行 EN。如果患者存在癌性消化道梗阻(如贲门梗阻、幽门梗阻、高位肠梗阻)、胃肠道功能障碍(如严重放射性肠炎、短肠综合征、肠痿等),EN 无法实施或通过 EN 无法满足机体能量及蛋白质的目标需要量,需要选择 PN 或补充性 PN。尽管如此,晚期肿瘤患者从 EN 或 PN 中客观获益的相关报道并不多。因此,多数营养学会建议只有对预期生存时间>3 个月的患者才考虑行 EN 或 PN。

终末期肿瘤患者是指已经失去常规抗肿瘤治疗(包括手术、放疗、化疗和靶向药物治疗)指征的患者。一般来说,此类患者预期生存时间往往少于 3 个月,且常伴有严重的癌性恶病质。终末期肿瘤

患者基础代谢率减退,机体对能量及营养素的需求量下降,同时患者食欲缺乏,消化能力减退,伴有沉重的心理负担。此类患者的治疗原则是以保证生活质量及缓解症状为目的,通过给予小剂量的食物,使患者产生幸福感和自控感。尽管有研究显示,终末期肿瘤患者的营养支持可提高患者生活质量,但能否延长其生存时间尚缺乏高级别循证医学证据。因此,终末期肿瘤患者不推荐常规进行营养支持。对于接近生命终点的患者,只需极少量的食物和碳水化合物以减少饥渴感,并防止脱水引起的精神症状。此时,过度营养支持反而会加重患者代谢负担,影响其生活质量。特别是生命体征不稳定和多器官功能衰竭患者,原则上不考虑系统性营养支持^[243-245]。

八、药物和药理营养素的作用

肿瘤患者的营养支持涉及诸多因素,既要防治或纠正营养不良,又要避免促进肿瘤生长。近年来许多研究结果显示,根据肿瘤细胞的代谢特点,添加药物或特殊营养素,利用其药理作用改善体内的代谢障碍,促进食欲,抑制肿瘤诱导的系统性炎症、骨骼肌与脂肪丢失,降低机体静息能量消耗,同时辅以体育锻炼等措施,可以优化营养支持的效果。

问题:是否应用药物治疗肿瘤患者的厌食和早饱?

推荐 29:可短时间应用糖皮质激素或孕激素改善肿瘤患者的厌食,可应用促胃肠动力药物改善肿瘤患者的早饱,但必须考虑可能的不良反应(证据级别:中;有条件推荐)。

证据及评价:厌食与早饱是肿瘤患者的常见症状,也是直接导致肿瘤患者摄入减少、营养不良及癌性恶病质的重要原因之一。迄今有充足循证医学证据证实可以改善肿瘤患者厌食状况的药物只有糖皮质激素和孕激素两类,但都具有一定的不良反应,糖皮质激素作用有效时间短且有肌肉萎缩、胰岛素抵抗、感染的风险,孕激素则有血栓形成风险。Yavuzsen 等^[246]对 55 项针对肿瘤相关厌食和体重减轻药物治疗的 RCT 和三期临床试验进行系统评价,发现只有孕激素和糖皮质激素的效果有足够证据支持;口服或静脉滴注甲泼尼龙 32~125 mg/d 持续 1~8 周,患者食欲和生活质量都有明显改善,但体重并无明显增加;地塞米松 3~8 mg/d 持续 4 d,患者食欲即可得到短暂改善。Paulsen 等^[247]也证实甲泼尼龙 32 mg/d 持续 7 d 后,患者食欲缺乏和疲劳有所改善。各种糖皮质激素在改善肿瘤患者食欲方面

效果基本一致,药物间的差异性尚无足够证据^[248]。糖皮质激素的抗厌食作用短暂,通常在停药数周后消失,尤其是免疫抑制明显的肿瘤患者。使用糖皮质激素早期不良反应为胰岛素抵抗,长期不良反应则为肌肉萎缩、骨质疏松。因此,糖皮质激素可能更适合预期生存时间较短的患者,尤其是具有疼痛或恶心等适应证的患者;但长期应用必须考虑防治不良反应。

孕激素(醋酸甲地孕酮和醋酸甲羟孕酮)可以增加食欲和体重,但不增加脂肪。多项 RCT 和 Meta 分析结果证实了孕激素在改善肿瘤患者食欲方面的作用^[246,249-251]。Yavuzsen 等^[246]对 29 项共 4 139 例肿瘤患者使用孕激素的研究进行系统评价,醋酸甲地孕酮 160~1 600 mg/d 持续 2 周至 2 年,患者食欲改善和体重增加优于安慰剂组,最佳剂量为 480~800 mg/d;醋酸甲羟孕酮 300~1 200 mg/d 持续 6~12 周,患者食欲改善、摄入增加、体重增加或抑制体重减轻亦较安慰剂组有明显优势,但对生活质量的影响较醋酸甲地孕酮更大。一项纳入 35 项 RCT 的 Meta 分析结果显示,醋酸甲地孕酮治疗厌食性癌性恶病质时在改善食欲和增加体重方面表现出明显优势,但同时也有较大概率发生水肿、血栓形成、出血甚至死亡,应用时必须考虑不良反应^[251]。此外,作用于黑皮素-4 受体的药物和食欲刺激素刺激剂也是有效的食欲刺激药物。但是,由于食欲刺激素及其受体在多种肿瘤细胞中表达,其刺激剂可能有潜在的刺激肿瘤生长作用,尚无其是否会影响肿瘤复发、转移的相关证据。

对于早饱症状,促动力药物如甲氧氯普胺或多潘立酮可以刺激胃排空,临床上常用于改善饱腹感。临床研究结果显示,甲氧氯普胺可以抑制恶心,但不能改善食欲或食物摄入。多潘立酮可改善神经性厌食症的饱腹感,临床多用其治疗上消化道运动障碍症状,控制恶心和呕吐^[252-253]。甲氧氯普胺和多潘立酮的耐受性通常较好,前者可能引起嗜睡、抑郁、幻觉,特别是锥体外系症状和潜在的不可逆性晚期运动障碍。多潘立酮的静脉推注剂量与 Q-T 间期延长和尖端扭转型室性心动过速可能存在相关性,但常规口服剂量引起上述心电图变化的风险很低。

问题:肿瘤患者营养支持是否需要添加特殊药理营养素?

推荐 30:没有足够证据支持肿瘤患者在放化疗期间可通过补充谷氨酰胺获益,暂不推荐常规应用谷氨酰胺,也不推荐高剂量化疗及 HSCT 患者接受

谷氨酰胺治疗(证据级别:低;有条件推荐)。

推荐 31:化疗期间是否补充抗氧化剂需权衡其对正常组织及肿瘤的影响,其效果受肿瘤类型、化疗药物种类、抗氧化剂种类等因素影响,需慎重选择(证据级别:低;有条件推荐)。

推荐 32a:不推荐常规补充 ω -3 PUFA (证据级别:中;有条件推荐)。

推荐 32b:伴有营养不良或营养风险的进展期肿瘤患者,放化疗期间补充 ω -3 PUFA 能减少体重丢失、保持瘦体重、改善机体的营养状态(证据级别:低;有条件推荐)。

推荐 32c:围手术期需要 PN 的肿瘤患者,可通过添加 ω -3 PUFA 改善术后短期结局(证据级别:中;有条件推荐)。

推荐 33:放疗患者可从富含 ω -3 PUFA、谷氨酰胺的高蛋白、高脂肪和低碳水化合物 EN 制剂中获益(证据级别:低;有条件推荐)。

证据及评价:谷氨酰胺是体内含量最丰富的氨基酸,是合成核酸、类脂和其他氨基酸的前体,是将氮从骨骼肌转运至内脏的主要载体,也是快速生长的肠黏膜上皮细胞的必需物质。实验研究结果显示,肿瘤进行性生长干扰了器官内谷氨酰胺循环,消耗大量谷氨酰胺。肿瘤患者胃肠黏膜、肝脏、中枢神经系统和免疫细胞中可观察到谷氨酰胺的明显降低^[254]。临床前证据显示,谷氨酰胺对不同类型肠黏膜损伤的修复均有保护作用,可以提高接受化疗的肿瘤患者总淋巴细胞计数,改善机体免疫状态^[255]。研究结果显示,口服或经肠外途径补充谷氨酰胺可改善化疗相关黏膜炎^[256],呕吐、腹泻^[257]及血细胞减少^[258]。目前关于谷氨酰胺对化疗相关不良反应的影响,研究结果并不一致。化疗相关口腔炎方面,Savarese 等^[255]发现几个小样本研究的结果显示谷氨酰胺对口腔炎有改善作用,然而较大样本的研究结果为阴性。一项纳入 15 项研究的系统评价结果显示,尽管 11 个临床研究结果显示口服谷氨酰胺能改善黏膜炎,但其中 6 项 RCT 中仅有 2 项研究的结果支持谷氨酰胺能带来获益^[40]。一项纳入 86 例结直肠癌患者的 RCT 研究结果显示,口服补充谷氨酰胺 30 g/d 可明显降低奥沙利铂导致的 3~4 级神经病变^[259]。

在谷氨酰胺预防放疗引起的肠炎、腹泻、口腔炎和皮肤毒性方面,研究结论并不一致。多项研究结果显示其可以减轻放射性肠炎引起的黏膜炎或降低放射性肠炎严重程度^[260-262],但也有研究结果显示

谷氨酰胺对放射性肠炎没有任何作用^[263-264],甚至可以增加放射性肠炎发生率^[265]。由于上述研究存在较大异质性,且缺乏谷氨酰胺对肿瘤影响的证据,因此目前不推荐接受放化疗的肿瘤患者常规应用谷氨酰胺。

谷氨酰胺可以促进化疗后造血功能和免疫系统的恢复,加速氮平衡和肌肉蛋白质合成,并改善抗氧化系统。Ziegler^[266]指出,对于接受高剂量化疗和 HSCT 患者,谷氨酰胺可以改善负氮平衡,减少临床感染,缩短住院时间,降低黏膜炎的发生率和严重程度。一项纳入 120 例 HSCT 患者的 RCT 结果显示,补充谷氨酰胺组严重口腔炎发生率更低^[267]。另一项针对自体骨髓移植患者的 RCT 结果显示,PN 中补充谷氨酰胺组口腔黏膜炎更重,肿瘤复发率更高^[268]。相反地,一项纳入 120 例接受 HSCT 的儿童血液肿瘤患者的研究结果显示,PN 中补充谷氨酰胺并不影响黏膜炎严重程度和持续时间、移植物抗宿主反应、复发率及病死率^[269]。Crowther 等^[270]对 17 项 RCT 进行 Meta 分析,发现补充谷氨酰胺的 HSCT 患者黏膜炎严重程度和持续时间、感染发生率、移植物抗宿主反应均降低,但肿瘤复发风险增加,病死率无明显变化。基于上述结果,目前不推荐对 HSCT 患者常规补充谷氨酰胺。谷氨酰胺亦是快速增生的恶性肿瘤细胞的重要能源物质,对多种代谢通路都有影响,需要长期的临床观察才能确定肿瘤患者营养支持中补充谷氨酰胺的临床效果。

活性氧是许多化疗药物的作用机制,具有高反应性,可发挥双重作用。一方面,活性氧可作用于多种底物,通过氧化还原反应改变细胞结构、加速细胞老化相关基因的表达;另一方面,低或中等浓度的活性氧参与多种生理过程,如抗感染和维持线粒体的氧化还原平衡^[271-272]。抗氧化剂可以防止活性氧的形成、捕获氧自由基、修复组织损伤,在保护正常细胞免受化疗药物影响的同时,亦通过各种机制抑制肿瘤生长。研究显示,补充维生素能减轻化疗不良反应^[273-274];谷胱甘肽能降低化疗药物引起的神经毒性、骨髓抑制、体重减轻和虚弱;多不饱和脂肪酸能抑制直肠癌^[275]、乳腺癌^[276]和非小细胞肺癌^[277]的进展。一项评估维生素 E (400 U/d) 减轻急性淋巴细胞白血病患者化疗不良反应的研究结果显示,其可以降低化疗相关肝损伤发生率及血小板输注率^[278]。抗氧化剂也可以减轻化疗药物对肿瘤细胞的氧化损伤^[279],临床前研究结果显示其与化疗联用可降低化疗效果^[280-281]。因此,化疗期间是

否使用抗氧化剂仍有争议,需权衡其对正常组织及肿瘤的影响,最终结果受肿瘤类型、化疗药物种类、抗氧化剂种类等多因素干扰,临床需谨慎选择。

ω -3 PUFA 对肿瘤生长的抑制作用已获广泛肯定,其可能机制有:(1)抑制促炎性、促增殖物质的合成; ω -3 PUFA 可抑制促炎性因子的产生和花生四烯酸衍生物的促炎性作用和促细胞增殖作用,通过抑制核因子 κ B 减少环氧化酶 2 的表达,减少由核因子 κ B 诱导产生的其他细胞因子对肿瘤细胞的促进作用;(2)调节癌基因的表达抑制肿瘤细胞生长; ω -3 PUFA 通过降低肿瘤转录因子 Ras 和 AP1 的活性,影响基因表达和信号转导;(3)修复程序性细胞凋亡; ω -3 PUFA 促进肿瘤细胞凋亡的可能机制包括改变细胞生物膜的特性,启动脂质过氧化,影响信号转导通路和基因蛋白改变,阻滞细胞周期等,最终导致肿瘤细胞凋亡; ω -3 PUFA 修复细胞功能性凋亡是通过下调核因子 κ B,然后依次下调环氧化酶 2 的表达和 Bcl-2 家族基因的表达;(4)抑制肿瘤血管生成; ω -3 PUFA 可通过改变前列腺素产物和抑制蛋白激酶 C 来抑制肿瘤新生血管的形成;(5)介导肿瘤细胞分化; ω -3 PUFA 能引起乳腺癌细胞的分化,二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 可以干扰巨噬细胞增生诱导因子对核因子 κ B 的激活和蛋白降解,从而逆转骨骼肌的消耗。临床研究结果证实, ω -3 PUFA 能增加胰腺癌患者的瘦体重,改善生活质量。然而,肿瘤患者营养支持时添加 ω -3 PUFA 对临床结局的影响尚缺乏足够证据,各国和国际营养学会在指南中均不推荐肿瘤患者营养支持时常规补充 ω -3 PUFA^[282-283]。

然而,在肿瘤治疗的特定时期,合理补充 ω -3 PUFA 可不同程度地提高免疫力、改善营养状态、减少放化疗不良反应、保护器官功能,甚至发挥抗肿瘤和抑制肿瘤转移的作用,改善患者的预后^[39,223,284-286]。Sánchez-Lara 等^[223]将 92 例接受化疗的进展期非小细胞肺癌患者随机分为 EPA 组和等热量膳食对照组,结果显示,EPA 组较对照组能量和蛋白质摄入量明显提高;与治疗前相比,EPA 组瘦体重增加 (1.6 ± 5.0) kg,对照组下降 (2.0 ± 6.0) kg;补充 EPA 能明显缓解疲劳、改善食欲、减少神经病变。Silva 等^[287]给接受化疗的结直肠癌患者口服补充鱼油[EPA 和二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 的含量为 600 mg] 2 g/d,持续 9 周;结果显示,与治疗前相比,未补充鱼油组患者的体重指数和体重明显下降,而鱼油补充组无明显变化。最近

一项纳入 10 项接受放化疗的肿瘤患者应用 ω -3 PUFA 研究的 Meta 分析结果显示,化疗期间补充 ω -3 PUFA 能使患者不同程度地获益,其效果在减少体重丢失等保持机体组成方面尤为明显^[39]。对于晚期肿瘤患者,添加 ω -3 PUFA 的营养支持可增加卡氏体能状态评分,同时无明显不良反应,有助于治疗恶病质,改善晚期肿瘤患者的生活质量^[288]。因此,尽管目前已有临床证据质量较低,但 ESPEN 在其最新的肿瘤指南中仍推荐,对接受化疗的进展期肿瘤患者,如存在体重丢失或营养不良风险,可通过添加 ω -3 PUFA 来改善食欲、增加经口进食量、保持瘦体重及体重^[44]。

对于接受手术治疗的肿瘤患者,大量的临床研究结果证实围手术期合理补充 ω -3 PUFA 有助于减轻术后炎症反应、提高机体免疫力,甚至改善器官功能、降低感染等并发症发生率及病死率,同时缩短住院时间;需要 PN 的患者添加 ω -3 PUFA 临床获益尤为明显^[285,289]。de Miranda Torrinhas 等^[290]研究发现,术前的短期 ω -3 PUFA 干预能降低术后炎症反应、增强机体免疫力。Long 等^[291]对术后 NRS-2002 评分 ≥ 3 的食管癌患者开展 PN,结果显示,添加 ω -3 PUFA 组较对照组术后第 6 天降钙素原明显降低,CD4+/CD8+T 淋巴细胞比值明显下降。国内也有类似的研究报告。蒋朱明等^[292]前瞻性观察 PN 添加鱼油脂肪乳剂对消化道肿瘤术后患者临床结局和免疫功能的影响,结果显示,鱼油组 CD4+/CD8+T 淋巴细胞比值明显升高,全身炎症反应综合征发生减少,住院时间明显缩短。最近一项 Meta 分析的结果也显示,围手术期需要 PN 的胃癌患者,使用适当剂量和一定时间的 ω -3 PUFA 能降低术后炎症反应、增强机体免疫力^[293]。值得注意的是, ω -3 PUFA 改善肿瘤患者预后的效果具有剂量依赖性,亦与肿瘤的类型和分期、应用时机和持续时间等因素有关。临床实践中,肿瘤患者应用 ω -3 PUFA 应综合考虑各方面因素,个体化进行^[294]。根据现有证据,目前大多数专家建议, ω -3 PUFA 尽可能在疾病及应激的早期使用,推荐剂量为 $0.1 \sim 0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[52]。

总结与展望

综上所述,营养支持已在肿瘤患者中得到广泛应用,并取得了明显的成绩。肿瘤患者的营养支持已成为肿瘤多学科综合治疗的重要组成部分。为了进一步合理、有效地给肿瘤患者提供营养支持,规范临床路径,本指南首先系统阐述了肿瘤患者的机体

代谢特点及营养需求,然后针对肿瘤临床营养实践中的常见问题进行提问,并进行相关推荐和论述。希望本指南的发布能够为我国肿瘤患者的营养支持提供理论指导,为提高我国临床营养及肿瘤的综合诊治水平、加强多学科合作贡献力量。我们相信,在本学会及广大学者的共同努力下,中国的临床营养及肿瘤诊治事业将会获得更好的发展。

参与指南编写及讨论的专家(按姓氏汉语拼音排序):

安友仲(北京大学人民医院)、曹伟新(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、陈俊强(广西医科大学第一附属医院)、陈莲珍(中国医学科学院肿瘤医院)、陈鄙津(天津市南开医院)、迟强(哈尔滨医科大学附属第二医院)、董明(中国医科大学附属第一医院)、范伟(贵州省人民医院)、韩春茂(浙江大学医学院附属第二医院)、何振扬(海南省人民医院)、胡俊波(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、季峰(浙江大学医学院附属第一医院)、江志伟(南京军区南京总医院)、姜海平(暨南大学医学院第一附属医院)、康维明(中国医学科学院北京协和医院)、李宁(南京军区南京总医院)、孟庆华(首都医科大学附属北京佑安医院)、孟翔凌(安徽医科大学第一附属医院)、彭俊生(中山大学附属第六医院)、彭南海(南京军区南京总医院)、彭曦(第三军医大学西南医院)、秦环龙(同济大学附属第十人民医院)、任建军(内蒙古医科大学附属医院)、邵江华(南昌大学第二附属医院)、沈友秀(青海省人民医院)、石汉平(中国医科大学航空总医院)、谈善军(复旦大学附属中山医院)、唐云(解放军总医院)、田伟军(天津医科大学总医院)、田宇彬(青岛大学附属医院)、王凤安(河北医科大学第二医院)、王化虹(北京大学第一医院)、王昆华(昆明医科大学第一附属医院)、王烈(南京军区福州总医院)、王为忠(第四军医大学西京医院)、王新颖(南京军区南京总医院)、韦军民(北京医院)、吴国豪(复旦大学附属中山医院)、吴健雄(中国医学科学院肿瘤医院)、伍晓汀(四川大学华西医院)、宿英英(首都医科大学宣武医院)、徐鹏远(昆明医科大学第二附属医院)、许媛(首都医科大学附属北京同仁医院)、杨桦(第三军医大学新桥医院)、姚俊英(新疆维吾尔自治区人民医院)、于吉人(浙江大学医学院附属第一医院)、于健春(中国医学科学院北京协和医院)、张有成(兰州大学第二医院)、周业平(北京积水潭医院)、朱明炜(北京医院)、朱维铭(南京军区南京总医院)

执笔专家:吴国豪、谈善军

参考文献

- [1] Gyan E, Raynard B, Durand JP, et al. Malnutrition in patients with cancer [J/OL]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017; 148607116688881 [2017-07-08]. <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0148607116688881>. [published online ahead of print January 1, 2017]
- [2] Yamano T, Yoshimura M, Kobayashi M, et al. Malnutrition in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiotherapy is common and associated with treatment tolerability and anastomotic leakage[J]. Int J Colorectal Dis, 2016, 31(4): 877-884. DOI:

- 10.1007/s00384-016-2507-8.
- [3] Schütte K, Tippelt B, Schulz C, et al. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. Clin Nutr, 2015, 34(6): 1122-1127. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.11.007.
- [4] Reisinger KW, van Vugt JL, Tegels JJ, et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery [J]. Ann Surg, 2015, 261(2): 345-352. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000628.
- [5] Illa P, Tomiskova M, Skrickova J. Nutritional risk screening predicts tumor response in lung cancer patients [J]. J Am Coll Nutr, 2015, 34(5): 425-429. DOI: 10.1080/07315724.2014.938789.
- [6] Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(2): 196-204. DOI: 10.1177/0148607113502674.
- [7] Drissi M, Cwieluch O, Lechner P, et al. Nutrition care in patients with cancer: a retrospective multicenter analysis of current practice - Indications for further studies? [J]. Clin Nutr, 2015, 34(2): 207-211. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.03.002.
- [8] Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, et al. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013, 37(5 Suppl): 66S-72S. DOI: 10.1177/0148607113494406.
- [9] Nicolini A, Ferrari P, Masoni MC, et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: a mini-review on pathogenesis and treatment [J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(8): 807-817. DOI: 10.1016/j.biopha.2013.08.005.
- [10] Sakuma K, Aoi W, Yamaguchi A. Molecular mechanism of sarcopenia and cachexia: recent research advances [J]. Pflugers Arch, 2017, 469(5-6): 573-591. DOI: 10.1007/s00424-016-1933-3.
- [11] Peterson SJ, Mozer M. Differentiating sarcopenia and cachexia among patients with cancer [J]. Nutr Clin Pract, 2017, 32(1): 30-39. DOI: 10.1177/0884533616680354.
- [12] Horstman AM, Sheffield-Moore M. Nutritional/metabolic response in older cancer patients [J]. Nutrition, 2015, 31(4): 605-607. DOI: 10.1016/j.nut.2014.12.025.
- [13] Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies [J]. Lancet Oncol, 2003, 4(11): 686-694.
- [14] 王新颖, 黎介寿. 癌性恶病质的代谢改变和营养干预策略 [J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(1): 4-9. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2017.01.002.
- [15] 吴国豪, 曹冬兴, 魏嘉, 等. 肿瘤患者能量、物质代谢及机体组成变化 [J]. 中华外科杂志, 2008, 46(24): 1906-1909. DOI: 10.3321/j.issn:0529-5815.2008.24.022.
- [16] Musolino C, Allegra A, Pioggia G, et al. Immature myeloid-derived suppressor cells: a bridge between inflammation and cancer (Review) [J]. Oncol Rep, 2017, 37(2): 671-683. DOI: 10.3892/or.2016.5291.
- [17] Camussi G, Deregibus MC, Tetta C. Tumor-derived microvesicles and the cancer microenvironment [J]. Curr Mol Med, 2013, 13(1): 58-67.
- [18] Frost AR, Hurst DR, Shevde LA, et al. The influence of the cancer microenvironment on the process of metastasis [J]. Int J Breast Cancer, 2012, 2012: 756257. DOI: 10.1155/2012/756257.
- [19] de la Cruz-Merino L, Henao-Carrasco F, García-Manrique T, et al. Role of transforming growth factor beta in cancer microenvironment [J]. Clin Transl Oncol, 2009, 11(11): 715-720.
- [20] Talbert EE, Guttridge DC. Impaired regeneration: a role for the muscle microenvironment in cancer cachexia [J]. Semin Cell Dev Biol, 2016, 54: 82-91. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.09.009.
- [21] Inácio PN, Camier J, Oyama LM, et al. Cancer as a proinflammatory environment: metastasis and cachexia [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 791060. DOI: 10.1155/2015/791060.
- [22] Vanhoutte G, van de Wiel M, Wouters K, et al. Cachexia in cancer: what is in the definition? [J]. BMJ Open Gastroenterol, 2016, 3(1): e000097. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000097.
- [23] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5): 489-495. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
- [24] Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis [J]. Am J Clin Nutr, 2006, 83(6): 1345-1350.
- [25] Gangadharan A, Choi SE, Hassan A, et al. Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care [J]. Oncotarget, 2017, 8(14): 24009-24030. DOI: 10.18632/oncotarget.15103.
- [26] Chen JL, Walton KL, Winbanks CE, et al. Elevated expression of activins promotes muscle wasting and cachexia [J]. FASEB J, 2014, 28(4): 1711-1723. DOI: 10.1096/fj.13-245894.
- [27] 孙延东, 张波, 韩嵩嵩, 等. 消化系统肿瘤患者的恶病质患病率调查及其对临床结局的影响 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2014, (10): 968-971. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.10.005.
- [28] Dimitriu C, Martignoni ME, Bachmann J, et al. Clinical impact of cachexia on survival and outcome of cancer patients [J]. Rom J Intern Med, 2005, 43(3-4): 173-185.
- [29] Takayama K, Atagi S, Imamura F, et al. Quality of life and survival survey of cancer cachexia in advanced non-small cell lung cancer patients-Japan nutrition and QOL survey in patients with advanced non-small cell lung cancer study [J]. Support Care Cancer, 2016, 24(8): 3473-3480. DOI: 10.1007/s00520-016-3156-8.
- [30] Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Support Care Cancer, 2015, 23(6): 1699-1708. DOI: 10.1007/s00520-014-2534-3.
- [31] Lee JL, Leong LP, Lim SL. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review [J]. Support Care Cancer, 2016, 24(1): 469-480. DOI: 10.1007/s00520-015-2958-4.
- [32] De Waele E, Mattens S, Honoré PM, et al. Nutrition therapy in cachectic cancer patients. The Tight Caloric Control (TiCaCo) pilot trial [J]. Appetite, 2015, 91: 298-301. DOI: 10.1016/j.appet.2015.04.049.
- [33] Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo) radiotherapy: a systematic review [J]. Clin Nutr, 2013, 32(5): 671-678. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.06.012.
- [34] Mayne ST, Playdon MC, Rock CL. Diet, nutrition, and cancer: past, present and future [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(8): 504-515. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.24.
- [35] Caccialanza R, Pedrazzoli P, Cereda E, et al. Nutritional support in cancer patients: a position paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE) [J]. J Cancer, 2016, 7(2): 131-135. DOI: 10.7150/jca.13818.
- [36] Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 87(2): 172-200. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.006.

- [37] Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery[J]. Clin Nutr, 2017,36(3):623-650. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
- [38] Gavazzi C, Colatruccio S, Valoriani F, et al. Impact of home enteral nutrition in malnourished patients with upper gastrointestinal cancer: a multicentre randomised clinical trial[J]. Eur J Cancer, 2016,64:107-112. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.05.032.
- [39] de Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review[J]. Clin Nutr, 2015,34(3):359-366. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.11.005.
- [40] Sayles C, Hickerson SC, Bhat RR, et al. Oral glutamine in preventing treatment-related mucositis in adult patients with cancer: a systematic review[J]. Nutr Clin Pract, 2016,31(2):171-179. DOI: 10.1177/0884533615611857.
- [41] Urbain P, Birlinger J, Ihorst G, et al. Body mass index and bioelectrical impedance phase angle as potentially modifiable nutritional markers are independent risk factors for outcome in allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2013,92(1):111-119. DOI: 10.1007/s00277-012-1573-4.
- [42] Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, et al. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer[J]. Br J Surg, 2010, 97(1):92-97. DOI:10.1002/bjs.6805.
- [43] Pan H, Cai S, Ji J, et al. The impact of nutritional status, nutritional risk, and nutritional treatment on clinical outcome of 2248 hospitalized cancer patients: a multi-center, prospective cohort study in Chinese teaching hospitals[J]. Nutr Cancer, 2013,65(1):62-70. DOI: 10.1080/01635581.2013.741752.
- [44] Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. Clin Nutr, 2017,36(1):11-48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
- [45] Huhmann MB, August DA. Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) clinical guidelines for nutrition support in cancer patients: nutrition screening and assessment[J]. Nutr Clin Pract, 2008,23(2):182-188. DOI: 10.1177/0884533608314530.
- [46] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. Clin Nutr, 2003,22(3):321-336.
- [47] Marques-Vidal P, Khalatbari-Soltani S, Sahli S, et al. Undernutrition is associated with increased financial losses in hospitals[J/OL]. Clin Nutr, 2017, pii: S0261-5614(17)30062-6. [2017-08-13]. [http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(17\)30062-6/fulltext](http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(17)30062-6/fulltext). [published online ahead of print February 20,2017].
- [48] Borek P, Chmielewski M, Małgorzewicz S, et al. Analysis of Outcomes of the NRS 2002 in patients hospitalized in nephrology wards[J]. Nutrients, 2017,9(3) pii: E287. DOI: 10.3390/nu9030287.
- [49] Sun Z, Kong XJ, Jing X, et al. Nutritional risk screening 2002 as a predictor of postoperative outcomes in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132857. DOI: 10.1371/journal.pone.0132857.
- [50] Chi J, Yin S, Zhu Y, et al. A comparison of the nutritional risk screening 2002 tool with the subjective global assessment tool to detect nutritional status in Chinese patients undergoing surgery with gastrointestinal cancer[J]. Gastroenterol Nurs, 2017, 40(1):19-25. DOI: 10.1097/SCA.0000000000000157.
- [51] Bozzetti F, Mariani L, Lo VS, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients[J]. Support Care Cancer, 2012,20(8):1919-1928. DOI: 10.1007/s00520-012-1387-x.
- [52] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 成人围手术期营养支持指南[J]. 中华外科杂志, 2016,54(9):641-657. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.09.001.
- [53] Leuenberger M, Kurmann S, Stanga Z. Nutritional screening tools in daily clinical practice: the focus on cancer[J]. Support Care Cancer, 2010,18 Suppl 2:S17-S27. DOI: 10.1007/s00520-009-0805-1.
- [54] Isenring E, Capra S, Bauer J, et al. The impact of nutrition support on body composition in cancer outpatients receiving radiotherapy[J]. Acta Diabetol, 2003,40 Suppl 1:S162-S164. DOI: 10.1007/s00592-003-0054-6.
- [55] Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss[J]. J Clin Oncol, 2015,33(1):90-99. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.1894.
- [56] Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement[J]. Clin Nutr, 2015,34(3):335-340. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.
- [57] Cederholm T, Jensen GL. To create a consensus on malnutrition diagnostic criteria: A report from the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) meeting at the ESPEN Congress 2016[J]. Clin Nutr, 2017,36(1):7-10. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.001.
- [58] Guerra RS, Fonseca I, Sousa AS, et al. ESPEN diagnostic criteria for malnutrition - A validation study in hospitalized patients[J]. Clin Nutr, 2017,36(5):1326-1332. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.08.022.
- [59] Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition[J]. Clin Nutr, 2017,36(1):49-64. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.
- [60] Bozzetti F, Cotogni P, Lo VS, et al. Development and validation of a nomogram to predict survival in incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition[J]. Ann Oncol, 2015, 26(11):2335-2340. DOI: 10.1093/annonc/mdv365.
- [61] Dhillon HM, Bell ML, van der Ploeg HP, et al. Impact of physical activity on fatigue and quality of life in people with advanced lung cancer: a randomized controlled trial[J]. Ann Oncol, 2017, 28(8):1889-1897. DOI: 10.1093/annonc/mdx205.
- [62] Laird BJ, Fallon M, Hjermstad MJ, et al. Quality of life in patients with advanced cancer: differential association with performance status and systemic inflammatory response[J]. J Clin Oncol, 2016,34(23):2769-2775. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7742.
- [63] Glare P, Jongs W, Zafiroopoulos B. Establishing a cancer nutrition rehabilitation program (CNRP) for ambulatory patients attending an Australian cancer center[J]. Support Care Cancer, 2011, 19(4):445-454. DOI: 10.1007/s00520-010-0834-9.
- [64] Kilgour RD, Viganò A, Trutschnigg B, et al. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients[J]. Support Care Cancer, 2013,21(12):3261-3270. DOI: 10.1007/s00520-013-1894-4.
- [65] Chen CH, Ho-Chang, Huang YZ, et al. Hand-grip strength is a simple and effective outcome predictor in esophageal cancer following esophagectomy with reconstruction: a prospective study[J]. J Cardiothorac Surg, 2011,6:98. DOI: 10.1186/1749-8090-6-98.
- [66] Norman K, Stobäus N, Smoliner C, et al. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients[J]. Clin Nutr, 2010,29(5):586-591. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.02.007.
- [67] Osugi J, Muto S, Matsumura Y, et al. Prognostic impact of the high-sensitivity modified Glasgow prognostic score in patients with resectable non-small cell lung cancer[J]. J Cancer Res Ther,

- 2016,12(2):945-951. DOI: 10.4103/0973-1482.176168.
- [68] Xiao Y, Ren YK, Cheng HJ, et al. Modified Glasgow prognostic score is an independent prognostic factor in patients with cervical cancer undergoing chemoradiotherapy[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015,8(5):5273-5281.
- [69] Nakagawa K, Tanaka K, Nojiri K, et al. The modified Glasgow prognostic score as a predictor of survival after hepatectomy for colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014,21(5):1711-1718. DOI: 10.1245/s10434-013-3342-6.
- [70] Lee A, Oliveira FRS, Cardenas TC, et al. Quality control of enteral nutrition therapy in cancer patients at nutritional risk[J]. *Nutr Hosp*, 2017,34(2):264-270.
- [71] Klute KA, Brouwer J, Jhaver M, et al. Chemotherapy dose intensity predicted by baseline nutrition assessment in gastrointestinal malignancies: a multicentre analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2016,63:189-200. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.05.011.
- [72] Zhang L, Lu Y, Fang Y. Nutritional status and related factors of patients with advanced gastrointestinal cancer[J]. *Br J Nutr*, 2014,111(7):1239-1244. DOI: 10.1017/S000711451300367X.
- [73] Abbott J, Teleni L, McKavanagh D, et al. Patient-generated subjective global assessment short form (PG-SGA SF) is a valid screening tool in chemotherapy outpatients[J]. *Support Care Cancer*, 2016,24(9):3883-3887. DOI: 10.1007/s00520-016-3196-0.
- [74] Polański J, Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz I, et al. Malnutrition and quality of life in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017,DOI: 10.1007/5584_2017_23.
- [75] Vidra N, Kontogianni MD, Schina E, et al. Detailed dietary assessment in patients with inoperable tumors: potential deficits for nutrition care plans[J]. *Nutr Cancer*, 2016,68(7):1131-1139. DOI: 10.1080/01635581.2016.1213867.
- [76] Sealy MJ, Nijholt W, Stuiver MM, et al. Content validity across methods of malnutrition assessment in patients with cancer is limited[J]. *J Clin Epidemiol*, 2016,76:125-136. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.020.
- [77] Arrieta O, Michel ORM, Villanueva-Rodríguez G, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study[J]. *BMC Cancer*, 2010,10:50. DOI: 10.1186/1471-2407-10-50.
- [78] Prevost V, Joubert C, Heutte N, et al. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2014,131(2):113-120. DOI: 10.1016/j.anorl.2013.06.007.
- [79] Mulasi U, Vock DM, Kuchnia AJ, et al. Malnutrition identified by the Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Consensus Criteria and other bedside tools is highly prevalent in a sample of individuals undergoing treatment for head and neck cancer[J/OL]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016,pii: 0148607116672264. [2017-08-13]. <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0148607116672264>. [published online ahead of print October 7, 2016].
- [80] 赵明利. 人体成分分析及其应用[J]. 肠外与肠内营养, 2016, 23(1):50-54. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2016.01.014.
- [81] Messina C, Sconfienza LM, Bandirali M, et al. Adult dual-energy X-ray absorptiometry in clinical practice: how I report it[J]. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2016,20(3):246-253. DOI: 10.1055/s-0036-1592370.
- [82] Tanner SB. Dual-energy X-ray absorptiometry in clinical practice: new guidelines and concerns[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011,23(4):385-388. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328347d90c.
- [83] Andreoli A, Scalzo G, Masala S, et al. Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)[J]. *Radiol Med*, 2009,114(2):286-300. DOI: 10.1007/s11547-009-0369-7.
- [84] Torres ML, Hartmann LC, Cliby WA, et al. Nutritional status, CT body composition measures and survival in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013,129(3):548-553. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.03.003.
- [85] Malietzis G, Aziz O, Bagnall NM, et al. The role of body composition evaluation by computerized tomography in determining colorectal cancer treatment outcomes: a systematic review[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015,41(2):186-196. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.056.
- [86] Gibson DJ, Burden ST, Strauss BJ, et al. The role of computed tomography in evaluating body composition and the influence of reduced muscle mass on clinical outcome in abdominal malignancy: a systematic review[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015,69(10):1079-1086. DOI: 10.1038/ejcn.2015.32.
- [87] Antoun S, Lanoy E, Albiges-Sauvin L, et al. Clinical implications of body composition assessment by computed tomography in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014,14(3):279-288. DOI: 10.1586/14737140.2013.866040.
- [88] Jacquelin-Ravel N, Pichard C. Clinical nutrition, body composition and oncology: a critical literature review of the synergies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012,84(1):37-46. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.02.001.
- [89] Martin L, Birdsell L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index[J]. *J Clin Oncol*, 2013,31(12):1539-1547. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2722.
- [90] Choi Y, Oh DY, Kim TY, et al. Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer undergoing palliative chemotherapy, independent of body mass index[J]. *PLoS One*, 2015,10(10):e0139749. DOI: 10.1371/journal.pone.0139749.
- [91] Kubo Y, Naito T, Mori K, et al. Skeletal muscle loss and prognosis of breast cancer patients[J]. *Support Care Cancer*, 2017,25(7):2221-2227. DOI: 10.1007/s00520-017-3628-5.
- [92] Shachar SS, Williams GR, Muss HB, et al. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review[J]. *Eur J Cancer*, 2016,57:58-67. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.030.
- [93] Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, et al. Impact of the preoperative quantity and quality of skeletal muscle on outcomes after resection of extrahepatic biliary malignancies[J]. *Surgery*, 2016,159(3):821-833. DOI: 10.1016/j.surg.2015.08.047.
- [94] Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, et al. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2001,93(3):380-383.
- [95] Cao DX, Wu GH, Zhang B, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer[J]. *Clin Nutr*, 2010,29(1):72-77. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.07.001.
- [96] Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2000,34(3):137-168.
- [97] Barrera R. Nutritional support in cancer patients[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2002,26(5 Suppl):S63-S71. DOI: 10.1177/014860710202600516.
- [98] Baracos VE. Meeting the aminoacid requirements for protein anabolism in cancer cachexia[M]//Mantovani G. Cachexia and wasting. a modern approach. Milan: Springer, 2006: 631-634.
- [99] Dickerson RN, Pitts SL, Maish GO, et al. A reappraisal of nitrogen requirements for patients with critical illness and trauma[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012,73(3):549-557. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256de1b.

- [100] Magne H, Savary-Auzeloux I, Rémond D, et al. Nutritional strategies to counteract muscle atrophy caused by disuse and to improve recovery [J]. *Nutr Res Rev*, 2013, 26(2): 149-165. DOI: 10.1017/S0954422413000115.
- [101] Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group [J]. *Clin Nutr*, 2014, 33(6): 929-936. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.04.007.
- [102] Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(8): 542-559. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.021.
- [103] Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2005, 2: 25. DOI: 10.1186/1743-7075-2-25.
- [104] Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure [J]. *Clin Nutr*, 2006, 25(2): 295-310. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.023.
- [105] Arcidiacono B, Iritano S, Nocera A, et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 789174. DOI: 10.1155/2012/789174.
- [106] Körber J, Pricelius S, Heidrich M, et al. Increased lipid utilization in weight losing and weight stable cancer patients with normal body weight [J]. *Eur J Clin Nutr*, 1999, 53(9): 740-745.
- [107] Klement RJ, Kämmerer U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2011, 8: 75. DOI: 10.1186/1743-7075-8-75.
- [108] Gröber U, Holzhauser P, Kisters K, et al. Micronutrients in Oncological Intervention [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 163. DOI: 10.3390/nu8030163.
- [109] Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(23): 2430-2439. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.5947.
- [110] Rose AA, Elser C, Ennis M, et al. Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 141(3): 331-339. DOI: 10.1007/s10549-013-2713-9.
- [111] Li M, Chen P, Li J, et al. Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7): 2327-2336. DOI: 10.1210/jc.2013-4320.
- [112] Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(7): 1431-1438. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.054.
- [113] Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques VP, et al. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy [J]. *Head Neck*, 2005, 27(8): 659-668. DOI: 10.1002/hed.20221.
- [114] Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Haddad S. Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation [J]. *Nutrition*, 1992, 8(1): 13-18.
- [115] Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(3): 447-452. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601962.
- [116] Isenring EA, Bauer JD, Capra S. Nutrition support using the American Dietetic Association medical nutrition therapy protocol for radiation oncology patients improves dietary intake compared with standard practice [J]. *J Am Diet Assoc*, 2007, 107(3): 404-412. DOI: 10.1016/j.jada.2006.12.007.
- [117] Odelli C, Burgess D, Bateman L, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2005, 17(8): 639-645.
- [118] Paccagnella A, Morello M, Da MMC, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy [J]. *Support Care Cancer*, 2010, 18(7): 837-845. DOI: 10.1007/s00520-009-0717-0.
- [119] Fietkau R, Iro H, Sailer D, et al. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer [J]. *Recent Results Cancer Res*, 1991, 121: 269-282.
- [120] Tyldesley S, Sheehan F, Munk P, et al. The use of radiologically placed gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(5): 1205-1209.
- [121] Lee JH, Machtay M, Unger LD, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998, 124(8): 871-875.
- [122] Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy [J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(6): 1346-1353. DOI: 10.3945/ajcn.111.018838.
- [123] Baldwin C, Spiro A, Ahern R, et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(5): 371-385. DOI: 10.1093/jnci/djr556.
- [124] van der Meij BS, Langius JA, Smit EF, et al. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment [J]. *J Nutr*, 2010, 140(10): 1774-1780. DOI: 10.3945/jn.110.121202.
- [125] Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, et al. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study) [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(21): e3704. DOI: 10.1097/MD.0000000000003704.
- [126] van der Meij BS, Langius JA, Spreeuwenberg MD, et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66(3): 399-404. DOI: 10.1038/ejcn.2011.214.
- [127] Zhao XF, Wu N, Zhao GQ, et al. Enteral nutrition versus parenteral nutrition after major abdominal surgery in patients with gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Invest Med*, 2016, 64(5): 1061-1074. DOI: 10.1136/jim-2016-000083.
- [128] Chow R, Bruera E, Chiu L, et al. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2016, 5(1): 30-41. DOI: 10.3978/j.issn.2224-5820.2016.01.01.
- [129] Peng J, Cai J, Niu ZX, et al. Early enteral nutrition compared with parenteral nutrition for esophageal cancer patients after esophagectomy: a meta-analysis [J]. *Dis Esophagus*, 2016, 29(4): 333-341. DOI: 10.1111/dote.12337.
- [130] Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, et al. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies [J]. *Nutr Clin Pract*, 2014, 29(1): 29-43. DOI: 10.1177/0884533613510948.
- [131] McClave SA, DiBaise JK, Mullin GE, et al. ACG Clinical Guideline: nutrition therapy in the adult hospitalized patient [J].

- Am J Gastroenterol, 2016, 111(3):315-334; quiz 335. DOI: 10.1038/ajg.2016.28.
- [132] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 成人补充性肠外营养中国专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(1):9-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.002.
- [133] Bozzetti F. Nutritional support in patients with oesophageal cancer [J]. Support Care Cancer, 2010, 18 Suppl 2:S41-S50. DOI: 10.1007/s00520-009-0664-9.
- [134] Sheth CH, Sharp S, Walters ER. Enteral feeding in head and neck cancer patients at a UK cancer centre [J]. J Hum Nutr Diet, 2013, 26(5):421-428. DOI: 10.1111/jhn.12029.
- [135] Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it [J]. BMJ, 2008, 336(7659):1495-1498. DOI: 10.1136/bmj.a301.
- [136] Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, et al. Revisiting the refeeding syndrome: results of a systematic review [J]. Nutrition, 2017, 35:151-160. DOI: 10.1016/j.nut.2016.05.016.
- [137] Walsley RS. Refeeding syndrome: screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28 Suppl 4:113-117. DOI: 10.1111/jgh.12345.
- [138] Sacks GS. Refeeding syndrome: awareness is the first step in preventing complications [J]. J Support Oncol, 2009, 7(1):19-20.
- [139] Ahmed S, Travis J, Mehanna H. Re-feeding syndrome in head and neck--prevention and management [J]. Oral Oncol, 2011, 47(9):792-796. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.06.009.
- [140] National Collaborating Centre for Acute Care (UK). Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition [R]. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK), 2006;80-83.
- [141] Bowrey DJ, Baker M, Halliday V, et al. A randomised controlled trial of six weeks of home enteral nutrition versus standard care after oesophagectomy or total gastrectomy for cancer: report on a pilot and feasibility study [J]. Trials, 2015, 16:531. DOI: 10.1186/s13063-015-1053-y.
- [142] Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Home-based nutritional therapy [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2012, 58(4):408-411.
- [143] Staun M, Pironi L, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition; home parenteral nutrition (HPN) in adult patients [J]. Clin Nutr, 2009, 28(4):467-479. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.001.
- [144] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 成人家庭肠外营养中国专家共识 [J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(4):406-411. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.04.22.
- [145] Härter J, Orlandi SP, Gonzalez MC. Nutritional and functional factors as prognostic of surgical cancer patients [J]. Support Care Cancer, 2017, 25(8):2525-2530. DOI: 10.1007/s00520-017-3661-4.
- [146] Hu WH, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, et al. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP [J]. Nutr J, 2015, 14:91. DOI: 10.1186/s12937-015-0081-5.
- [147] Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, et al. Prevalence of malnutrition among gastric cancer patients undergoing gastrectomy and optimal preoperative nutritional support for preventing surgical site infections [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22 Suppl 3: S778-S785. DOI: 10.1245/s10434-015-4820-9.
- [148] Van Rijssen LB, van Huijgevoort NC, Coelen RJ, et al. Skeletal muscle quality is associated with worse survival after pancreatoduodenectomy for periampullary, nonpancreatic Cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(1):272-280. DOI: 10.1245/s10434-016-5495-6.
- [149] Tanaka T, Sato T, Yamashita K, et al. Effect of preoperative nutritional status on surgical site infection in colorectal cancer Resection [J]. Dig Surg, 2017, 34(1):68-77. DOI: 10.1159/000448123.
- [150] Bo Y, Yao M, Zhang L, et al. Preoperative Nutritional Risk Index to predict postoperative survival time in primary liver cancer patients [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2015, 24(4):591-597.
- [151] Simunovic M, Rempel E, Thériault ME, et al. Influence of delays to nonemergent colon cancer surgery on operative mortality, disease-specific survival and overall survival [J]. Can J Surg, 2009, 52(4):E79-E86.
- [152] Bozzetti F. Rationale and indications for preoperative feeding of malnourished surgical cancer patients [J]. Nutrition, 2002, 18(11-12):953-959.
- [153] Meijerink WJ, von MMF, Rouflart MM, et al. Efficacy of perioperative nutritional support [J]. Lancet, 1992, 340(8812):187-188.
- [154] Wu GH, Liu ZH, Wu ZH, et al. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(15):2441-2444.
- [155] Zhong JX, Kang K, Shu XL. Effect of nutritional support on clinical outcomes in perioperative malnourished patients: a meta-analysis [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2015, 24(3):367-378. DOI: 10.6133/apjcn.2015.24.3.20.
- [156] Neumayer LA, Smout RJ, Horn HG, et al. Early and sufficient feeding reduces length of stay and charges in surgical patients [J]. J Surg Res, 2001, 95(1):73-77. DOI: 10.1006/jsre.2000.6047.
- [157] Tsai JR, Chang WT, Sheu CC, et al. Inadequate energy delivery during early critical illness correlates with increased risk of mortality in patients who survive at least seven days: a retrospective study [J]. Clin Nutr, 2011, 30(2):209-214. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.09.003.
- [158] Kehlet H. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS): good for now, but what about the future? [J]. Can J Anaesth, 2015, 62(2):99-104. DOI: 10.1007/s12630-014-0261-3.
- [159] Steenhagen E. Enhanced recovery after surgery: it's time to change practice! [J]. Nutr Clin Pract, 2016, 31(1):18-29. DOI: 10.1177/0884533615622640.
- [160] McLeod RS, Aarts MA, Chung F, et al. Development of an enhanced recovery after surgery guideline and implementation strategy based on the knowledge-to-action cycle [J]. Ann Surg, 2015, 262(6):1016-1025. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001067.
- [161] Mortensen K, Nilsson M, Slim K, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations [J]. Br J Surg, 2014, 101(10):1209-1229. DOI: 10.1002/bjs.9582.
- [162] Braga M, Pecorelli N, Ariotti R, et al. Enhanced recovery after surgery pathway in patients undergoing pancreaticoduodenectomy [J]. World J Surg, 2014, 38(11):2960-2966. DOI: 10.1007/s00268-014-2653-5.
- [163] Nygren J, Thacker J, Carli F, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations [J]. World J Surg, 2013, 37(2):285-305. DOI: 10.1007/s00268-012-1787-6.
- [164] Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations [J]. World J Surg, 2013, 37(2):259-284. DOI: 10.1007/s00268-012-1772-0.
- [165] Cerantola Y, Valerio M, Persson B, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations [J]. Clin Nutr, 2013, 32(6):879-887. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.09.014.

- [166] Lambert E, Carey S. Practice guideline recommendations on perioperative fasting: a systematic review [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40 (8): 1158-1165. DOI: 10.1177/0148607114567713.
- [167] Wang ZG, Wang Q, Wang WJ, et al. Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery [J]. Br J Surg, 2010, 97 (3): 317-327. DOI: 10.1002/bjs.6963.
- [168] Peixe-Machado PA, de Oliveira BD, Dock-Nascimento DB, et al. Shrinking preoperative fast time with maltodextrin and protein hydrolysate in gastrointestinal resections due to cancer [J]. Nutrition, 2013, 29 (7-8): 1054-1059. DOI: 10.1016/j.nut.2013.02.003.
- [169] Zelić M, Stimac D, Mendrila D, et al. Influence of preoperative oral feeding on stress response after resection for colon cancer [J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59 (117): 1385-1389. DOI: 10.5754/hge10556.
- [170] Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O, et al. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery [J]. Clin Nutr, 2013, 32 (1): 34-44. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.10.011.
- [171] Bilku DK, Dennison AR, Hall TC, et al. Role of preoperative carbohydrate loading: a systematic review [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2014, 96 (1): 15-22. DOI: 10.1308/003588414X13824511650614.
- [172] Li L, Wang Z, Ying X, et al. Preoperative carbohydrate loading for elective surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. Surg Today, 2012, 42 (7): 613-624. DOI: 10.1007/s00595-012-0188-7.
- [173] Smith MD, McCall J, Plank L, et al. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, (8): CD009161. DOI: 10.1002/14651858.CD009161.pub2.
- [174] Willcutts KF, Chung MC, Erenberg CL, et al. Early oral feeding as compared with traditional timing of oral feeding after upper gastrointestinal surgery: a systematic review and Meta-analysis [J]. Ann Surg, 2016, 264 (1): 54-63. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001644.
- [175] van Barneveld KW, Smeets BJ, Heesakkers FF, et al. Beneficial effects of early enteral nutrition after major rectal surgery: a possible role for conditionally essential amino acids? results of a randomized clinical trial [J]. Crit Care Med, 2016, 44 (6): e353-e361. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001640.
- [176] Perinel J, Mariette C, Dousset B, et al. Early enteral versus total parenteral nutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized multicenter controlled trial (Nutri-DPC) [J]. Ann Surg, 2016, 264 (5): 731-737. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001896.
- [177] Boelens PG, Heesakkers FF, Luyer MD, et al. Reduction of postoperative ileus by early enteral nutrition in patients undergoing major rectal surgery: prospective, randomized, controlled trial [J]. Ann Surg, 2014, 259 (4): 649-655. DOI: 10.1097/SLA.000000000000288.
- [178] Hur H, Kim SG, Shim JH, et al. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial [J]. Surgery, 2011, 149 (4): 561-568. DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.003.
- [179] Mahmoodzadeh H, Shoar S, Sirati F, et al. Early initiation of oral feeding following upper gastrointestinal tumor surgery: a randomized controlled trial [J]. Surg Today, 2015, 45 (2): 203-208. DOI: 10.1007/s00595-014-0937-x.
- [180] Barlow R, Price P, Reid TD, et al. Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection [J]. Clin Nutr, 2011, 30 (5): 560-566. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.02.006.
- [181] Li B, Liu HY, Guo SH, et al. Impact of early postoperative enteral nutrition on clinical outcomes in patients with gastric cancer [J]. Genet Mol Res, 2015, 14 (2): 7136-7141. DOI: 10.4238/2015.June.29.7.
- [182] Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, et al. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials [J]. BMJ, 2001, 323 (7316): 773-776.
- [183] 谈善军, 虞文魁, 林志亮, 等. 早期肠内营养对胰十二指肠切除术后病人预后影响的 Meta 分析 [J]. 肠外与肠内营养, 2016, 23 (1): 12-17, 20. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2016.01.004.
- [184] Lassen K, Coolen MM, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations [J]. Clin Nutr, 2012, 31 (6): 817-830. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.011.
- [185] Hatao F, Chen KY, Wu JM, et al. Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients [J]. Langenbecks Arch Surg, 2017, 402 (2): 203-211. DOI: 10.1007/s00423-016-1527-8.
- [186] Burden ST, Gibson DJ, Lal S, et al. Pre-operative oral nutritional supplementation with dietary advice versus dietary advice alone in weight-losing patients with colorectal cancer: single-blind randomized controlled trial [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017, 8 (3): 437-446. DOI: 10.1002/jcsm.12170.
- [187] Imamura H, Nishikawa K, Kishi K, et al. Effects of an oral elemental nutritional supplement on post-gastrectomy body weight loss in gastric cancer patients: a randomized controlled clinical trial [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23 (9): 2928-2935. DOI: 10.1245/s10434-016-5221-4.
- [188] Volkert D, Berner YN, Berry E, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: geriatrics [J]. Clin Nutr, 2006, 25 (2): 330-360. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.012.
- [189] Mazaki T, Ebisawa K. Enteral versus parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in the English literature [J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12 (4): 739-755. DOI: 10.1007/s11605-007-0362-1.
- [190] Corish C, Flood P, Reynolds JV, et al. Nutritional characteristics of Irish patients undergoing resection of major carcinoma [J]. Proc Nutr Soc, 1998, 57: 145A.
- [191] Senesse P, Tadmouri A, Culine S, et al. A prospective observational study assessing home parenteral nutrition in patients with gastrointestinal cancer: benefits for quality of life [J]. J Pain Symptom Manage, 2015, 49 (2): 183-191.e2. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2014.05.016.
- [192] Klek S, Szybinski P, Szczepanek K. Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: a summary of a decade of research [J]. World J Surg, 2014, 38 (4): 803-812. DOI: 10.1007/s00268-013-2323-z.
- [193] Vidal-Casariño A, Calleja-Fernández A, Villar-Taibo R, et al. Efficacy of arginine-enriched enteral formulas in the reduction of surgical complications in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Nutr, 2014, 33 (6): 951-957. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.04.020.
- [194] Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis [J]. Int J Surg, 2016, 29: 137-150. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.03.043.
- [195] Nishimura N, Nakano K, Ueda K, et al. Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by

- conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas[J]. *Support Care Cancer*, 2012,20(9):2053-2059. DOI: 10.1007/s00520-011-1314-6.
- [196] Krishna SG, Zhao W, Graziutti ML, et al. Incidence and risk factors for lower alimentary tract mucositis after 1529 courses of chemotherapy in a homogenous population of oncology patients: clinical and research implications[J]. *Cancer*, 2011,117(3):648-655. DOI: 10.1002/cncr.25633.
- [197] McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, et al. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments[J]. *Front Pharmacol*, 2016,7:414. DOI: 10.3389/fphar.2016.00414.
- [198] Takeda H, Nakagawa K, Okubo N, et al. Pathophysiologic basis of anorexia: focus on the interaction between ghrelin dynamics and the serotonergic system[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013,36(9):1401-1405.
- [199] Sánchez-Lara K, Ugalde-Morales E, Motola-Kuba D, et al. Gastrointestinal symptoms and weight loss in cancer patients receiving chemotherapy[J]. *Br J Nutr*, 2013,109(5):894-897. DOI: 10.1017/S0007114512002073.
- [200] Escobar Y, Cajaraville G, Virizuela JA, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study[J]. *Support Care Cancer*, 2015,23(9):2833-2840. DOI: 10.1007/s00520-015-2809-3.
- [201] van Vliet MJ, Harmsen HJ, de Bont ES, et al. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis[J]. *PLoS Pathog*, 2010,6(5):e1000879. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000879.
- [202] Toucheffeu Y, Montassier E, Nieman K, et al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014,40(5):409-421. DOI: 10.1111/apt.12878.
- [203] El-Demerdash E, Ali AA, El-Taher DE, et al. Effect of low-protein diet on anthracycline pharmacokinetics and cardiotoxicity[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012,64(3):344-352. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2011.01413.x.
- [204] Blauwhoff-Buskermolen S, Versteeg KS, de van der Schueren MA, et al. Loss of muscle mass during chemotherapy is predictive for poor survival of patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016,34(12):1339-1344. DOI: 10.1200/jco.2015.63.6043.
- [205] Rutten IJ, van Dijk DP, Kruitwagen RF, et al. Loss of skeletal muscle during neoadjuvant chemotherapy is related to decreased survival in ovarian cancer patients[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016,7(4):458-466. DOI: 10.1002/jcsm.12107.
- [206] Ross PJ, Ashley S, Norton A, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? [J]. *Br J Cancer*, 2004,90(10):1905-1911. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601781.
- [207] Baldwin C, Spiro A, McGough C, et al. Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a randomised controlled trial[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2011,24(5):431-440. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2011.01189.x.
- [208] Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MA, Garvey J, et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review[J]. *Int J Oncol*, 2006,28(1):5-23.
- [209] Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition[J]. *Gastroenterology*, 2001,121(4):970-1001.
- [210] Sachdev S, Refaat T, Bacchus ID, et al. Age most significant predictor of requiring enteral feeding in head-and-neck cancer patients[J]. *Radiat Oncol*, 2015,10:93. DOI: 10.1186/s13014-015-0408-6.
- [211] Urbain P, Birlinger J, Lambert C, et al. Longitudinal follow-up of nutritional status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013,48(3):446-451. DOI: 10.1038/bmt.2012.158.
- [212] Seguy D, Duhamel A, Rejeb MB, et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation[J]. *Transplantation*, 2012,94(3):287-294. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182558f60.
- [213] Guièze R, Lemal R, Cabrespine A, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation[J]. *Clin Nutr*, 2014,33(3):533-538. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.07.012.
- [214] Seguy D, Berthon C, Micol JB, et al. Enteral feeding and early outcomes of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation following myeloablative conditioning[J]. *Transplantation*, 2006,82(6):835-839. DOI: 10.1097/01.tp.0000229419.73428.ff.
- [215] Azarnoush S, Bruno B, Beghin L, et al. Enteral nutrition: a first option for nutritional support of children following allo-SCT? [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012,47(9):1191-1195. DOI: 10.1038/bmt.2011.248.
- [216] Mousavi M, Hayatshahi A, Sarayani A, et al. Impact of clinical pharmacist-based parenteral nutrition service for bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial[J]. *Support Care Cancer*, 2013,21(12):3441-3448. DOI: 10.1007/s00520-013-1920-6.
- [217] Tavakoli-Ardakani M, Neman B, Mehdizadeh M, et al. Clinical effect of individualized parenteral nutrition vs conventional method in patients undergoing autologous hematopoietic SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013,48(7):958-962. DOI: 10.1038/bmt.2012.280.
- [218] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009,15(10):1143-1238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.
- [219] Boyle NM, Podczewinski S, Jordan K, et al. Bacterial foodborne infections after hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014,20(11):1856-1861. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.06.034.
- [220] Trifilio S, Helenowski I, Giel M, et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012,18(9):1385-1390. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.02.015.
- [221] Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(35):5684-5688. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4681.
- [222] Moody K, Finlay J, Mancuso C, et al. Feasibility and safety of a pilot randomized trial of infection rate: neutropenic diet versus standard food safety guidelines[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2006,28(3):126-133. DOI: 10.1097/01.mph.0000210412.33630.fb.
- [223] Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial[J]. *Clin Nutr*, 2014,33(6):1017-1023. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.03.006.

- [224] Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, et al. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements[J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(3):293-312. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.11.020.
- [225] Miyata H, Yano M, Yasuda T, et al. Randomized study of clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer[J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(3):330-336. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.11.002.
- [226] Ward EJ, Henry LM, Friend AJ, et al. Nutritional support in children and young people with cancer undergoing chemotherapy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (8):CD003298. DOI: 10.1002/14651858.CD003298.pub3.
- [227] Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, et al. Total parenteral nutrition is a major risk factor for central venous catheter-related bloodstream infection in colorectal cancer patients receiving postoperative chemotherapy[J]. *Eur Surg Res*, 2008, 41(4):341-345. DOI: 10.1159/000160181.
- [228] Touré A, Chambrier C, Vanhems P, et al. Propensity score analysis confirms the independent effect of parenteral nutrition on the risk of central venous catheter-related bloodstream infection in oncological patients[J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(6):1050-1054. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.12.006.
- [229] 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[J]. *Colorectal Dis*, 2010, 12(10 Online):e190-e199. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02111.x.
- [230] van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, Wei KH, et al. Comparison of the effect of individual dietary counselling and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy[J]. *Br J Nutr*, 2010, 104(6):872-877. DOI: 10.1017/S0007114510001315.
- [231] Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, et al. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival[J]. *Tumori*, 1998, 84(6):681-686.
- [232] Talwar B, Donnelly R, Skelly R, et al. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines[J]. *J Laryngol Otol*, 2016, 130 Suppl 2:S32-S40. DOI: 10.1017/S0022215116000402.
- [233] Paleri V, Roe JW, Stojan P, et al. Strategies to reduce long-term postchemoradiation dysphagia in patients with head and neck cancer: an evidence-based review[J]. *Head Neck*, 2014, 36(3):431-443. DOI: 10.1002/hed.23251.
- [234] Wang J, Liu M, Liu C, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for patients with head and neck cancer: a systematic review[J]. *J Radiat Res*, 2014, 55(3):559-567. DOI: 10.1093/jrr/rtr144.
- [235] Burkitt P, Carter LM, Smith AB, et al. Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy and radiologically inserted gastrostomy in patients with head and neck cancer: a systematic review[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 49(7):516-520. DOI: 10.1016/j.bjoms.2010.09.005.
- [236] Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (1):CD007904. DOI: 10.1002/14651858.CD007904.pub3.
- [237] Gomes CA, Lustosa SA, Matos D, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (3):CD008096. DOI: 10.1002/14651858.CD008096.pub3.
- [238] Scolapio JS, Ukleja A, Burnes JU, et al. Outcome of patients with radiation enteritis treated with home parenteral nutrition[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(3):662-666. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05546.x.
- [239] Gavazzi C, Bhooi S, Lovullo S, et al. Role of home parenteral nutrition in chronic radiation enteritis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(2):374-379. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00438.x.
- [240] Kalaiselvan R, Theis VS, Dibb M, et al. Radiation enteritis leading to intestinal failure: 1994 patient-years of experience in a national referral centre[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68(2):166-170. DOI: 10.1038/ejen.2013.251.
- [241] Martin L, Watanabe S, Fainsinger R, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: use of the patient-generated subjective global assessment in survival prediction[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(28):4376-4383. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.1916.
- [242] Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19):5456-5464. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1066.
- [243] Bozzetti F. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(6):1577. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.001.
- [244] Druml C, Ballmer PE, Druml W, et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(3):545-556. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.02.006.
- [245] Del RMI, Shand B, Bonati P, et al. Hydration and nutrition at the end of life: a systematic review of emotional impact, perceptions, and decision-making among patients, family, and health care staff[J]. *Psychooncology*, 2012, 21(9):913-921. DOI: 10.1002/pon.2099.
- [246] Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, et al. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(33):8500-8511. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.8010.
- [247] Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(29):3221-3228. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3926.
- [248] Miller S, McNutt L, McCann MA, et al. Use of corticosteroids for anorexia in palliative medicine: a systematic review[J]. *J Palliat Med*, 2014, 17(4):482-485. DOI: 10.1089/jpm.2013.0324.
- [249] Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, et al. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomised clinical trials[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(3):289-300.
- [250] Lesniak W, Bała M, Jaeschke R, et al. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome--a systematic review and meta-analysis[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2008, 118(11):636-644.
- [251] Ruiz GV, López-Briz E, Carbonell SR, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (3):CD004310. DOI: 10.1002/14651858.CD004310.pub3.
- [252] Del FE, Hui D, Dalal S, et al. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic[J]. *J Palliat Med*, 2011, 14(9):1004-1008. DOI: 10.1089/jpm.2011.0098.
- [253] Cadario BJ, Leatham AM. Drug information reference. 5th ed [R]. Vancouver: BC Drug and Poison Information Centre,

- 2003; 462-463.
- [254] Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P, et al. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence[J]. *Eur J Nutr*, 2010, 49 (4): 197-210. DOI: 10.1007/s00394-009-0082-2.
 - [255] Savarese DM, Savy G, Vahdat L, et al. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine[J]. *Cancer Treat Rev*, 2003, 29(6): 501-513.
 - [256] Cerchiatti LC, Navigante AH, Lutteral MA, et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(5): 1330-1337. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.042.
 - [257] Li Y, Ping X, Yu B, et al. Clinical trial: prophylactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy—a randomized crossover study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30(5): 452-458. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04068.x.
 - [258] Han Y, Zhang F, Wang J, et al. Application of Glutamine-enriched nutrition therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nutr J*, 2016, 15(1): 65. DOI: 10.1186/s12937-016-0187-4.
 - [259] Wang WS, Lin JK, Lin TC, et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients[J]. *Oncologist*, 2007, 12(3): 312-319. DOI: 10.1634/theoncologist.12-3-312.
 - [260] Kucuktulu E, Guner A, Kahraman I, et al. The protective effects of glutamine on radiation-induced diarrhea [J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(4): 1071-1075. DOI: 10.1007/s00520-012-1627-0.
 - [261] Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer; a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(1): 33-39. DOI: 10.3892/or.2014.3564.
 - [262] Topkan E, Parlak C, Topuk S, et al. Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 502. DOI: 10.1186/1471-2407-12-502.
 - [263] Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA, et al. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(9): 1669-1674. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.060.
 - [264] Rotovnik KN, Kompan L, Soeters P, et al. Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded, placebo controlled pilot study[J]. *Clin Nutr*, 2011, 30(5): 567-570. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.06.003.
 - [265] Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, de Urbina-González JJ, et al. Efficacy of glutamine in the prevention of acute radiation enteritis: a randomized controlled trial [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38(2): 205-213. DOI: 10.1177/0148607113478191.
 - [266] Ziegler TR. Glutamine supplementation in cancer patients receiving bone marrow transplantation and high dose chemotherapy[J]. *J Nutr*, 2001, 131(9 Suppl): 2578S-2584S; discussion 2590S.
 - [267] Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36(7): 611-616. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705084.
 - [268] Pytlík R, Benes P, Patorková M, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 30(12): 953-961. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703759.
 - [269] Uderzo C, Rebora P, Marrocco E, et al. Glutamine-enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity or complications after stem-cell transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study [J]. *Transplantation*, 2011, 91(12): 1321-1325. DOI: 10.1097/TP.0b013e31821ab959.
 - [270] Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44(7): 413-425. DOI: 10.1038/bmt.2009.41.
 - [271] Kawagishi H, Finkel T. Unraveling the truth about antioxidants: ROS and disease; finding the right balance[J]. *Nat Med*, 2014, 20(7): 711-713. DOI: 10.1038/nm.3625.
 - [272] Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanec S, et al. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 963520. DOI: 10.1155/2013/963520.
 - [273] Suhail N, Bilal N, Khan HY, et al. Effect of vitamins C and E on antioxidant status of breast-cancer patients undergoing chemotherapy[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2012, 37(1): 22-26. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2010.01237.x.
 - [274] Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany[J]. *In Vivo*, 2011, 25(6): 983-990.
 - [275] Dupertuis YM, Meguid MM, Pichard C. Colon cancer therapy: new perspectives of nutritional manipulations using polyunsaturated fatty acids[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10(4): 427-432. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3281e2c9d4.
 - [276] Bounoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN, et al. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(12): 1978-1985. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605441.
 - [277] Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, et al. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2011, 117(16): 3774-3780. DOI: 10.1002/cncr.25933.
 - [278] Al-Tonbary Y, Al-Haggag M, El-Ashry R, et al. Vitamin e and N-acetylcysteine as antioxidant adjuvant therapy in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Adv Hematol*, 2009, 2009: 689639. DOI: 10.1155/2009/689639.
 - [279] Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, et al. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(11): 773-783. DOI: 10.1093/jnci/djn148.
 - [280] Alexandre J, Batteux F, Nicco C, et al. Accumulation of hydrogen peroxide is an early and crucial step for paclitaxel-induced cancer cell death both in vitro and in vivo [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(1): 41-48. DOI: 10.1002/ijc.21685.
 - [281] Hwang PM, Bunz F, Yu J, et al. Ferredoxin reductase affects p53-dependent, 5-fluorouracil-induced apoptosis in colorectal cancer cells[J]. *Nat Med*, 2001, 7(10): 1111-1117. DOI: 10.1038/nm1001-1111.
 - [282] August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2009, 33(5): 472-500. DOI: 10.1177/0148607109341804.

- [283] French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP). Clinical nutrition guidelines of the French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP): summary of recommendations for adults undergoing non-surgical anticancer treatment[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(8):667-674. DOI: 10.1016/j.dld.2014.01.160.
- [284] 李世伟, 马怀幸, 李苏宜. ω -3 多不饱和脂肪酸治疗癌性恶病质系统评价及荟萃分析[J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(1):28-32. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2017.01.008.
- [285] Xie H, Chang YN. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative complications in colorectal cancer: a meta-analysis[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9:7435-7443. DOI: 10.2147/OTT.S113575.
- [286] Ma YJ, Liu L, Xiao J, et al. Perioperative ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Nutritional Support in Gastrointestinal Cancer Surgical Patients: A Systematic Evaluation [J]. Nutr Cancer, 2016, 68(4):568-576. DOI: 10.1080/01635581.2016.1158291.
- [287] Silva JA, Trindade EB, Fabre ME, et al. Fish oil supplement alters markers of inflammatory and nutritional status in colorectal cancer patients[J]. Nutr Cancer, 2012, 64(2):267-273. DOI: 10.1080/01635581.2012.643133.
- [288] 马春曦, 邓兰, 彭国林, 等. n-3 多不饱和脂肪酸改善晚期恶性肿瘤营养状况临床观察[J]. 临床军医杂志, 2016, (2): 179-181. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2016.02.19.
- [289] Yu J, Liu L, Zhang Y, et al. Effects of omega-3 fatty acids on patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):271. DOI:10.1186/s12885-017-3248-y.
- [290] de Miranda Torrinhas RS, Santana R, Garcia T, et al. Parenteral fish oil as a pharmacological agent to modulate post-operative immune response: a randomized, double-blind, and controlled clinical trial in patients with gastrointestinal cancer[J]. Clin Nutr, 2013, 32(4):503-510. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.12.008.
- [291] Long H, Yang H, Lin Y, et al. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in patients following esophageal cancer surgery: effect on inflammation and immune function[J]. Nutr Cancer, 2013, 65(1):71-75. DOI: 10.1080/01635581.2013.741761.
- [292] 蒋朱明, Wilmore DW, 王秀荣, 等. 单用静脉大豆油脂乳剂对比联合应用鱼油脂肪乳剂的肠外营养对消化道肿瘤术后患者结局影响的随机、对照、双盲、多中心临床研究(摘要)[J]. 中华临床营养杂志, 2011, 19(2):118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2011.02.012.
- [293] 高俊, 王静东, 王琦三. 含 ω -3 多不饱和脂肪酸的肠外营养对胃癌病人免疫功能影响的 Meta 分析[J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(2):107-111. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2015.02.013.
- [294] Fu YQ, Zheng JS, Yang B, et al. Effect of individual omega-3 fatty acids on the risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. J Epidemiol, 2015, 25(4):261-274. DOI: 10.2188/jea.JE20140120.

(收稿日期:2017-08-28)

(本文编辑:夏爽)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华外科杂志》订阅办法

本刊编辑部

《中华外科杂志》为月刊,国内定价为 30 元/册。读者可通过以下途径订阅《中华外科杂志》。

1. 邮局订阅:您可在邮局订阅全年各期《中华外科杂志》,邮发代号 2-59。

2. 直接订阅:订阅全年各期或选择性订阅某期《中华外科杂志》,请汇款至中华医学会杂志社市场营销部(北京东四邮局 100010-58 信箱,100010)。汇款单上请注明订阅《中华外科杂志》以及订阅期别和订阅册数。联系电话:(010) 85158299、85158339。您也可以直接登陆“中华医学服务网”(ebook.medline.org.cn),在线订阅《中华外科杂志》。

3. 手机订阅:请登陆 appqk.hk515.com,下载“中华医学会系列杂志”客户端,即可订阅《中华外科杂志》。

欢迎您登陆我刊官方网站 zhkwz.zyigle.com,或关注我刊官方微信号 cmacjs 和骨科频道微信号 cmacjs-gk,了解《中华外科杂志》最新发表及杂志动态。



知网查重限时 **7折** 最高可优惠 **120元**

本科定稿，硕博定稿，查重结果与学校一致

立即检测

免费论文查重: <http://www.paperyy.com>

3亿免费文献下载: <http://www.ixueshu.com>

超值论文自动降重: http://www.paperyy.com/reduce_repetition

PPT免费模版下载: <http://ppt.ixueshu.com>
