

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.18.044

肠内营养在 III 期结肠癌术后辅助化疗中的应用价值*

张小艳 李晓芳[△] 赵恒芳 徐俊荣 郭 阳 张博静

(西安市第三医院消化内科 陕西 西安 710018)

摘要 目的: 探讨肠内营养在 III 期结肠癌术后辅助化疗中的应用价值。**方法:** 对 III 期结肠癌术后辅助化疗的患者常规进行 NRS-2002 评分, 筛选具有营养风险的 68 例患者, 将其随机分为肠内营养联合 XELOX 方案化疗组及单纯 XELOX 方案化疗组, 对比其消化道副作用、骨髓抑制、神经毒性、手足综合征等化疗副作用的发生情况; 体重、血红蛋白、血清白蛋白等营养指标的变化; 治疗期间肿瘤复发及转移情况, 并评价治疗疗效。**结果:** 肠内营养联合化疗组在化疗期间无肿瘤复发及转移, 肠内营养+XELOX 组患者恶心呕吐及腹泻的发生率较 XELOX 组明显降低($P<0.05$); 两组骨髓抑制、神经毒性、手足综合征等副作用均较轻, 差异无统计学意义($P>0.05$)。肠内营养联合化疗组在化疗后血清白蛋白、体重等指数均较化疗前升高, 单纯化疗组反而降低; 两组间血红蛋白变化无统计学差异($P>0.05$)。**结论:** 肠内营养在 III 期结肠癌术后有营养风险的辅助化疗患者中具有优越性, 可改善患者的营养状态, 减轻化疗反应, 增强化疗疗效。

关键词: 肠内营养; III 期结肠癌; 术后辅助化疗

中图分类号: R735.35 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2019)18-3598-03

A Clinical Study on the Enteral Nutrition for the Adjuvant Chemotherapy of Stage III Colon Cancer*

ZHANG Xiao-yan, LI Xiao-fang[△], ZHAO Heng-fang, XU Jun-rong, GUO Yang, ZHANG Bo-jing

(Department of Gastroenterology, Xi'an NO.3 Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710018, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the application value of enteral nutrition in adjuvant chemotherapy after operation for stage I-II colon cancer. **Methods:** 68 patients with nutritional risk were screened by NRS-2002 score. They were randomly divided into enteral nutrition combined with XELOX regimen chemotherapy group and simple XELOX regimen chemotherapy group. The side effects of digestive tract, bone marrow suppression, neurotoxicity, hand-foot syndrome, weight, hemoglobin and serum albumin were compared. Nutrition index changes; Tumor recurrence and metastasis during treatment, evaluation of therapeutic efficacy. **Results:** There was no recurrence or metastasis of tumors in the enteral nutrition combined with chemotherapy group. The incidence of nausea, vomiting and diarrhea in the enteral nutrition + XELOX group was significantly lower than that in the XELOX group ($P<0.05$), bone marrow suppression, neurotoxicity, hand-foot syndrome and other side effects of the two groups are mild, the statistical difference is not significant. After chemotherapy, serum albumin and body mass index in enteral nutrition combined with chemotherapy group were higher than those before chemotherapy, while those in chemotherapy group were lower. There was no significant difference in hemoglobin between the two groups. **Conclusion:** Enteral nutrition is superior to adjuvant chemotherapy for patients with nutritional risk after operation of stage III colon cancer. It can improve the nutritional status of patients, alleviate the reaction of chemotherapy and enhance the curative effect of chemotherapy.

Key words: Enteral nutrition; Stage III colon cancer; Adjuvant chemotherapy after operation

Chinese Library Classification(CLC): R735.35 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)18-3598-03

前言

结肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 严重威胁人类的健康。据报道, 结肠癌的发病率居全球肿瘤第三位, 死亡率居全球肿瘤死亡第四位^[1]。结肠癌的治疗以手术治疗为主, 多数患者因分期较晚, 术后往往需要辅助化疗^[2-3]。但部分患者由于受到手术的打击, 易造成营养不良或存在营养不良风险, 且辅助化

疗会引起患者恶心、呕吐、腹泻等消化道反应及骨髓抑制、神经毒性、手足综合征等, 使部分患者因不能耐受而减少化疗次数或放弃化疗, 甚至导致患者出现贫血、低蛋白等营养不良表现, 这也成为患者术后抵抗能力下降, 肿瘤复发的危险因素之一^[4]。因此, 有必要对结肠癌术后辅助化疗的患者常规进行 NRS-2002 评分, 对于有营养风险的患者合理的应用营养支持, 以改善患者的营养状态, 减轻化疗副作用, 帮助患者尽可能耐

* 基金项目: 西安市社会发展引导计划 - 医疗卫生应用研究项目(SF1202(S)); 陕西省重点研究发展计划项目(2018SF-185)

作者简介: 张小艳(1977-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 肝病及胃肠道肿瘤, E-mail: scholarly@163.com

[△] 通讯作者: 李晓芳(1982-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 胃肠道疾病, E-mail: cleverfriends@tom.com

(收稿日期: 2019-02-28 接受日期: 2019-03-23)

受化疗,延长生存。

研究表明肠外营养联合化疗可减少胃肠道肿瘤术后化疗患者的不良反应,提高患者的生活质量^[9]。而肠内营养支持可使肠粘膜保持完整性,维持其屏障功能,与肠外营养相比有一定优劣^[6]。因此,本研究对结肠癌术后病理分期为Ⅲ期且需要进行术后辅助化疗的患者进行合理的肠内营养联合化疗,旨在探讨肠内营养在结肠癌术后辅助化疗中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集西安市中心医院消化内科及西安市第三医院消化内科 2012 年 9 月 -2017 年 9 月收治的Ⅲ期结肠癌术后辅助化疗患者,经 NRS-2002 量表评分 ≥ 3 分,筛选存在营养风险的患者 68 例,随机分为肠内营养+XELOX 化疗组 34 例,单纯 XELOX 化疗组 34 例。入选条件:患者均有术后病理诊断,分期明确,有化疗指征;无严重肝肾功能不全及免疫状态低下者,无严重心脑血管疾病及糖尿病并发症者,可耐受化疗,ECOG 评分均为 0-1 分。年龄 33-75 岁,平均年龄(62.54 $\pm$ 9.21)岁,其中男性 45 例,女性 23 例。

1.2 治疗方案

XELOX 化疗方案:卡培他滨 1000 mg/m²,2 次/日,口服,第 1 天至第 14 天;奥沙利铂 130 mg/m²,静脉滴注,持续 3 小时,第一天;21 天为 1 个周期,预定化疗周期为 6 个周期,除非患者因不能耐受或更换方案等退出研究。化疗前常规给予止吐

药物。

肠内营养制剂:给予整蛋白型肠内营养剂口服,每日供给热量为 500 kcal。

1.3 观察指标

化疗期间患者恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制、神经毒性、手足综合征等症候程度(分级按照美国国立癌症研究所通用毒性标准 NCI-CC 分级 0-IV 度评价);在完成 6 个月辅助化疗后,观察化疗前后体重、血红蛋白、血清白蛋白等指标变化;化疗期间肿瘤复发或转移情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者化疗期间肿瘤复发及转移情况

单纯化疗组患者有 1 例因腹泻于化疗第三周期自行终止化疗;1 例于化疗第五周期因神经毒性停用奥沙利铂,改用卡培他滨单药化疗;2 例在化疗第四周期出现肝转移;1 例在化疗第六周期出现吻合口肿瘤复发,调整方案。肠内营养+化疗组在化疗期间无肿瘤复发及转移,均按期完成 6 次化疗。

2.2 按期完成化疗的两组患者化疗期间不良反应的发生情况比较

表 1 两组患者不良反应发生情况的比较

Table 1 Comparison of the incidence of side effects between two groups

Side effects	EN+XELOX					XELOX				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Nausea/vomiting	15	13	5	1	0	6	11	9	3	0
Diarrhea	25	7	2	0	0	14	8	5	2	0
Myelosuppression	2	18	12	2	0	0	15	10	4	0
Neurotoxicity	3	2								
Hand-foot syndrome	2	3								

两组患者在化疗期间均有不同程度的恶心、呕吐、腹泻等不良反应出现。肠内营养+XELOX 组患者恶心呕吐及腹泻的发生率分别为 55.89 %、26.47 %,其中 2 级以上不良反应分别为 17.65 %、5.88 %。而 XELOX 组患者恶心呕吐及腹泻的发生率分别为 79.31 %、51.72 %,其中 2 级以上不良反应分别为 41.38 %、24.14 %。肠内营养+XELOX 组患者恶心呕吐及腹泻

的发生率较 XELOX 组明显降低($P<0.05$)。两组均有不同程度的骨髓抑制,以 1 级和 2 级多见,肠内营养+XELOX 组 3 级以上骨髓抑制的发生率为 5.88 %,XELOX 组为 13.79 %,但两组之间差异无统计学意义。两组的神经毒性及手足综合征的发生率均较低,差异无统计学意义。

2.3 按期完成化疗的两组患者化疗前后营养指标比较

表 2 两组患者化疗前后营养指标比较

Table 2 Comparison of the nutritional indicators between two groups before and after chemotherapy

Groups	Wt(kg)		Hb(g/L)		Alb(g/L)	
	Before chemotherapy	After chemotherapy	Before chemotherapy	After chemotherapy	Before chemotherapy	After chemotherapy
EN+XELOX	63.06 $\pm$ 5.43	65.88 $\pm$ 5.51	124.56 $\pm$ 6.87	126.65 $\pm$ 5.47	34.82 $\pm$ 2.62	37.81 $\pm$ 2.93
XELOX	63.07 $\pm$ 5.81	60.02 $\pm$ 5.73	122.97 $\pm$ 5.57	122.34 $\pm$ 6.08	34.83 $\pm$ 3.50	33.59 $\pm$ 3.62

两组患者化疗前后血红蛋白水平均无统计学差异。加用肠内营养的化疗组患者化疗结束后体重及血清白蛋白均较化疗前明显升高($P<0.05$)。

3 讨论

研究表明恶性肿瘤患者营养不良的总体发病率为 39%，以消化道进展期肿瘤的发病率更高^[7-9]。且越来越多的研究显示^[10-12]肿瘤患者化疗期间给予肠内营养支持可有效改善患者的化疗反应，提高化疗依从性，改善患者的营养状态。因此，营养治疗已成为进展期结肠癌患者综合治疗的重要部分。肠内营养并不是单纯的提供营养，更重要的是使细胞获得所需要的营养底物进行正常或近似正常的代谢以维持其基本功能，从而保持或改善组织、器官的功能及结构，改善包括免疫功能在内的各项生理功能。近年来，临床研究表明^[13-15]肠内营养制剂中含谷氨酰胺、精氨酸、多不饱和脂肪酸和核苷酸等特殊营养物质可改善免疫功能和氮平衡，有利于保持胃肠道功能的正常延续性，改善肠黏膜的屏障与免疫功能，保持肠道菌群的正常分布与平衡，维持各种肠道与体内重要激素的平衡，从而促进肠道病变与功能以及全身营养状态的恢复，使其更符合人体正常生理状态。结肠癌手术对小肠功能基本不会产生影响^[16-18]，因此，使术后化疗期间使用肠内营养支持治疗成为可能^[19-21]。迄今，对结肠癌的肠内营养支持治疗的研究主要集中在晚期结肠癌和结肠癌围手术期^[22-24]，对于肠内营养在结肠癌术后辅助化疗期间的应用报道较少。

XELOX 方案是结肠癌辅助化疗的一线方案已在临床得到共识，本研究结果显示卡培他滨联合奥沙利铂是一种相对安全有效的治疗方案，其以恶心 / 呕吐、腹泻等胃肠道反应多见，但大多为 3 级以下；神经毒性及手足综合征仍有一定的发生率，但 3 级以上不良反应少见，大部分患者仍可以耐受；骨髓抑制主要表现为白细胞下降为主，其次为血小板下降。本研究的各项结果与国内外报道的一致，这也是目前国内外结直肠癌诊治指南中推荐使用 XELOX 化疗方案的原因^[25-27]。但对于存在营养风险的患者来说，单纯化疗仍有一定的局限性，而同时应用肠内营养支持，近期内有助于减轻化疗期间患者的不良反应^[28-30]。本研究显示肠内营养联合化疗组患者化疗副作用发生率及严重程度较单纯化疗组降低，因此，患者可以更好的耐受化疗，提高患者化疗的依从性及耐受性。同时，我们研究发现肠内营养可以提高患者的营养状态，增加患者体重、白蛋白等指标，从而有利于近期提高化疗疗效。本研究中，肠内营养联合化疗组患者血红蛋白在化疗前后变化无统计学意义，可能与化疗所致骨髓抑制，影响红细胞及血红蛋白合成有相互抵消的影响。因本研究的样本量有限，观察时间仅局限于术后辅助化疗期间，尚需进行更大样本量的长时间随访，以进一步评价临床疗效。

综上所述，合理的肠内营养联合化疗用于结肠癌术后病理分期为 III 期且需要进行术后辅助化疗的患者，可以减轻恶心 / 呕吐、腹泻等消化道不良反应，为患者减轻家庭经济负担。

参考文献(References)

- [1] Brenner Hermann, Kloor Matthias, Pox Christian Peter. Colorectal cancer[J]. lancet, 2014, 383(9927): 1490-1502
- [2] Benson AB, Schrag D, Somerfield MR. American society of clinical oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer[J]. Clin Oncol, 2004, 22(16): 3408-3419
- [3] Des-Guetz G, Uzzan B, Morere J F, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 20(1): CD007046
- [4] 黄明君, 底明明, 青春梅, 等. 结肠癌术后辅助化疗病人营养风险的评估[J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17(6): 332-334
- [5] 李柱, 李亮, 陈晓秋. 胃肠肿瘤术后化疗患者营养状况及对化疗不良反应的影响[J]. 中外医学研究, 2014, 12(14): 19-20
- [6] 杨爱玲, 米晓慧, 孙晓芳. 结肠癌患者术后肠内肠外营养辅助化疗的合理性和安全性研究[J]. 成都医学院学报, 2014, 9(3): 305-308
- [7] A Hebuterne X, Lemarie 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
- [8] 王东升, 夏彩宁, 何立新, 等. 胃癌根治术后肠外肠内联合序贯营养支持疗效观察[J]. 河北医药, 2013, 35(16): 2477-2478
- [9] 杨振宇, 迟强. 结肠癌病人新辅助化疗与营养支持的综合治疗[J]. 肠外与肠内营养, 2012, 19(2): 122-124
- [10] 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
- [11] 陈国平, 朱雄文, 陈再平. 低剂量和高剂量亚叶酸钙在转移性结肠癌患者中的临床疗效比较[J]. 重庆医学, 2017, 46(32): 4569-4571
- [12] Hong Jin Shim, Jae Ho Cheony, et al. Perioperative nutritional status changes in gastrointestinal cancer patients [J]. Yonsei Med J, 2013, 54(6): 1370-1376
- [13] 崔海忠. 恶性肿瘤患者化疗期间营养支持治疗的疗效观察[J]. 中国保健营养, 2014, 02(上): 688
- [14] 范朝刚, 李国立, 李宁, 等. 结直肠癌伴梗阻病人新辅助化疗与营养支持的作用[J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17(6): 335-337
- [15] 李瑞中, 陈苏娟, 徐晓梅. 化疗期间肠外营养对结肠癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 癌症进展, 2013, 11(1): 82-84
- [16] Haitao Zhou, Yan Song, Jun Jiang, et al. A pilot phase II study of neoadjuvant triplet chemotherapy regimen in patients with locally advanced resectable colon cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2016, 28(06): 598-605
- [17] 陈珊珊, 孙琳. 结直肠癌患者营养风险筛查及术前预防性肠内营养支持的效果分析[J]. 中华全科医学, 2017, 15(07): 1242-1244
- [18] 肖华, 杨维军, 施雪松. 早期肠内营养对结肠癌患者术后免疫功能和康复的影响[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(12): 1655-1657
- [19] 刘瑛, 谢玉权. 不同肠内营养方式对结肠癌患者化疗期间营养状况及免疫功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(09): 1342-1344
- [20] 刘力捷, 武雪亮, 王玉佳. 主观全面评估营养筛查对结肠癌术后并发症的预测[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(15): 2560-2563
- [21] 叶忠伟, 吴雪莲, 吴敏华. 营养筛查下针对性早期肠内营养对消化道肿瘤患者化疗并发症和营养状况的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 15(02): 310-313
- [22] Siddharth Singh, Mohammad Hassan Murad, Apoorva K. Chandar, Connie M, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2015, 149(4): 112-115

- fractures[J]. Nucl Med Commun, 2018, 39(7): 610-617
- [16] Bousson V, Hamze B, Odri G, et al. Percutaneous Vertebral Augmentation Techniques in Osteoporotic and Traumatic Fractures [J]. Semin Intervent Radiol, 2018, 35(4): 309-323
- [17] Qi Y, Zeng Y, Wang D, et al. Clinical application of the pedicle in vitro restorer in percutaneous kyphoplasty [J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 268
- [18] Ortin-Barcelo A, Ortolà Morales DJ, Rosa MA, et al. Adjacent Single-level Combined Fixation Using Kyphoplasty and Percutaneous Pedicle Screws in Type A3 Unstable Vertebral Fractures in Elderly Patients[J]. Folia Med (Plovdiv), 2018, 60(3): 474-478
- [19] Xia YH, Chen F, Zhang L, et al. Percutaneous kyphoplasty treatment evaluation for patients with Kümmell disease based on a two-year follow-up[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(4): 3617-3622
- [20] Wang H, Hu P, Wu D, et al. Anatomical feasibility study of unilateral percutaneous kyphoplasty for lumbar through the conventional transpedicular approach: An observational study using 3D CT analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(37): e12314
- [21] Li P, Tang W, Che B, et al. Analyses of the efficacy of percutaneous kyphoplasty and alendronate sodium on thoracolumbar vertebral fracture and the risk factors of fracture [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2): 679-684
- [22] 刘志凌, 陈仲, 彭美红, 等. 经皮椎体成形术联合体位复位治疗老年骨质疏松性椎体压缩骨折临床疗效分析[J]. 海南医学, 2016, 27(4): 629-630
- [23] Chen X, Guo W, Li Q, et al. Is Unilateral Percutaneous Kyphoplasty Superior to Bilateral Percutaneous Kyphoplasty for Osteoporotic Vertebral Compression Fractures Evidence from a Systematic Review of Discordant Meta-Analyses[J]. Pain Physician, 2018, 21(4): 327-336
- [24] Wang B, Zhao CP, Song LX, et al. Balloon kyphoplasty versus percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture: a meta-analysis and systematic review[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 264
- [25] 吴四军, 刘正, 姚洪春, 等. 应用高黏度骨水泥 PVP 治疗骨质疏松性椎体压缩骨折与传统 PKP 的临床疗效比较 [J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(2): 74-79
- [26] Lin J, Qian L, Jiang C, et al. Bone cement distribution is a potential predictor to the reconstructive effects of unilateral percutaneous kyphoplasty in OVCFs: a retrospective study [J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 140
- [27] Liu Q, Cao J, Kong J. Effects of Percutaneous Kyphoplasty on Bone Metabolism and Oxidative Stress in Elderly Patients with Osteoporotic Spinal Fractures [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(1): 37-40
- [28] Wu AM, Li XL, Li XB, et al. The outcomes of percutaneous kyphoplasty in treatment of the secondary osteoporotic vertebral compression fractures: a case-control study[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(6): 107
- [29] Park JW, Park SM, Lee HJ, et al. Infection following percutaneous vertebral augmentation with polymethylmethacrylate [J]. Arch Osteoporos, 2018, 13(1): 47
- [30] Niu J, Song D, Gan M, et al. Percutaneous kyphoplasty for the treatment of distal lumbosacral pain caused by osteoporotic thoracolumbar vertebral fracture[J]. Acta Radiol, 2018, 59(11): 1351-1357

(上接第 3600 页)

- [23] 屈家满, 刘敏. 肠内营养支持对老年肿瘤化疗患者免疫及营养指标的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(01): 117-119
- [24] 任俊剑. 免疫肠内营养支持对胃癌患者术后免疫功能的影响[J]. 河南医学研究, 2018, 27(22): 4082-4083
- [25] 袁彬, 睢岩, 吕云. 不同类型 IV 期恶性肿瘤住院患者的营养状况调查 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(16): 2618-2621
- [26] 罗智鹏, 石华伟, 薛瑶纯. 常见恶性肿瘤住院病人营养状态的调查和分析[J]. 肠外与肠内营养, 2016, 23(03): 162-164-169
- [27] 李竟长, 蒋志雄, 张志红. 综合营养干预对晚期大肠癌化疗患者营养状况及生存质量的影响 [J/OL]. 现代肿瘤医学, 2019, 22(05): 800-804
- [28] 王芳. 术前营养风险筛查用于结肠癌患者围手术期营养支持的临床效果[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(02): 227-229
- [29] Siddharth Singh, Mohammad Hassan Murad, Apoorva K. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2015, 149(4): 107-109
- [30] Richard Glickman-Simon, Justin Steurich. Acupuncture for Ischemic Stroke, Music for Anxiety in Mechanical Ventilation, Essential Fatty Acids for Depression, Mindfulness Meditation for Sleep in Older Adults, Tripterygium wilfordii for Rheumatoid Arthritis [J]. Explore: The Journal of Science and Healing, 2016, 12(1): 87-90