

· 共识、指南与标准 ·

胆道肿瘤患者的营养治疗共识

中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会

摘要: 胆道系统恶性肿瘤在世界范围内虽然不算常见,但其发病率逐年上升,且恶性程度较高。我国胆道系统恶性肿瘤的发病率也有逐年上升的趋势。胆管癌患者的预后均很差,因此,胆道系统恶性肿瘤的姑息和支持治疗尤为重要,其主要目的是尽可能地提高生活质量、延长生存时间。肝门部胆管癌患者术后早期进食能够有效减少感染、腹胀和尿潴留等并发症的发生,加快患者术后康复。胆道恶性肿瘤营养治疗途径的选择原则与其他恶性肿瘤基本一致,但也有其特点:①胆道手术多限于上消化道,空肠以下肠管受影响较小。②对于术前存在营养不良,特别是合并中度以上梗阻性黄疸的患者,建议经口或经鼻空肠置管或者经T形管空肠置管途径肠内营养。③对于肝功能储备较差、行较大范围肝切除或严重梗阻性黄疸的患者,应积极行胆道内支架引流或行经皮肝穿刺胆道引流术进行胆道减压,尽快改善肝功能,促进营养物质代谢吸收。④经皮肝穿刺胆道引流(PTCD)是临床广泛应用的治疗恶性胆道梗阻的方法。

关键词: 胆道肿瘤;营养不良;营养治疗

Expert opinion on nutritional treatment for patients with biliary tract tumors

Chinese Society of Nutritional Oncology; Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition

Abstract: Although biliary tract Chinese Society of Nutritional Oncology malignancy is not common in the world, its incidence is increasing year by year and its malignancy is high. The incidence of biliary tract malignancy in China is also increasing year by year. The prognosis of patients with cholangiocarcinoma is poor. Therefore, the palliative and supportive treatments of malignant tumors of the biliary tract system are particularly important, with the main purpose of improving the quality of life and extending the survival time as much as possible. The malignant tumor palliative biliary system and nutrition treatment is particularly important. Its main purpose is to improve the quality of life as much as possible, to prolong survival time. Early postoperative feeding in patients with hilar cholangiocarcinoma can effectively reduce the incidence of complications such as abdominal distention and urinary retention, and accelerate postoperative rehabilitation of patients. The principle of selection of nutritional treatment approaches for biliary tract malignant tumors is basically the same as that for other malignant tumors, but it also has its characteristics: 1. biliary tract surgery is mostly limited to the upper digestive tract, and the intestinal canal below the jejunum is less affected. 2. For patients with preoperative malnutrition, especially those with moderate or above obstructive jaundice, enteral nutrition through oral or nasojejunal catheterization or through T-tube jejunal catheterization is recommended. For patients with poor liver function reserve and extensive hepatectomy or severe obstructive jaundice, biliary stent drainage or percutaneous hepatocentesis biliary drainage should be actively performed for biliary decompression, so as to improve liver function as soon as possible and promote the metabolism and absorption of nutrients. 4. PTCD is a method widely used in clinical treatment of malignant biliary obstruction

Key words: Biliary tract tumor; Malnutrition; Nutrition therapy

1 背景

1.1 胆道系统恶性肿瘤的发病情况 胆道系统恶性肿瘤是指发生于肝内胆管、左肝管、右肝管、肝总管和胆总管的恶性肿瘤的总称,包括肝内胆管细胞癌、肝外胆管细胞癌、胆囊癌及壶腹癌。其中,肝外胆管细胞癌亦称胆管癌。

胆道系统恶性肿瘤在世界范围内虽然不常见,但其发病率逐年上升,且恶性程度较高。目前,胆管癌的发病率居全球消化系统恶性肿瘤的第6位、肝胆系统恶性肿瘤的第2位,占全部消化系统恶性

肿瘤的3%^[1]。胆道系统恶性肿瘤80%以上为腺癌,80%~95%为胆囊癌,发病高峰年龄为70岁^[2,3]。胆道系统恶性肿瘤发病率在地理和种族上有很大的差异:在东南亚和美洲人中发病率非常高,而美国及其他国家发病率相当低。我国胆道系统恶性肿瘤的发病率有逐年上升的趋势,据中国国家癌症中心2014年报道,我国胆囊癌发病率为3.82/10万,死亡率为2.86/10万^[4]。

胆道系统肿瘤起病隐匿,缺乏特异性的症状和有效的早期诊断手段,仅有25%的患者有机会接受手术切除。患者大多因上腹疼痛、右上腹肿块和黄疸而就诊,而当此三联征出现时疾病多属晚期,常常合并梗阻性黄疸、肝功能衰竭和胆系感染,体力

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1309203)

通信作者:石汉平,电子邮箱:shihp@ccmu.edu.cn

状态和生活质量均较差。无论能否接受手术切除,胆管癌患者的预后均很差,总体 5 年生存率仅 5%~10%,且 30 年来无显著提高^[5]。因此,胆道系统恶性肿瘤的姑息和支持治疗尤为重要,其主要目的是尽可能地提高生活质量、延长生存时间。

1.2 胆道系统恶性肿瘤与营养不良 胆道系统恶性肿瘤因为发病率较低且肿瘤类型较多,未见大规模流行病学调查报道其营养不良的发生率,仅有少量病例研究。一项病例对照研究对比了 153 例胆囊癌与 153 例胆囊结石患者的营养相关指标,发现胆囊癌对患者营养状态的影响较胆囊结石更大,伴随厌食和体重丢失的患者更多,其 BMI、血清白蛋白水平及血红蛋白水平均低于胆囊结石患者^[6]。肝门部胆管癌是胆管癌中最常见的一种类型,手术难度较大,并发症发生率较高。郭剑等^[7]分析了 53 例肝门部胆管癌患者资料,发现术前发生营养不良的比例高达 52.4%。Miyata M 等^[8]评估了 71 例接受肝切除的肝内胆管细胞癌患者的营养状态,发现术前营养不良发生率为 43%,术前控制营养状态(controlling nutritional status, CONUT)评分高是总生存预后不良的独立预测因子,但未发现其与术后并发症相关。

胆道系统承担胆汁收集、浓缩并输送到肠道的重要功能,也是机体输送胆汁的唯一通路,胆道某部位一旦发生肿瘤,可导致胆汁引流不畅和梗阻性黄疸。此时机体的营养代谢状态主要受到以下几个方面影响,①摄入减少:肠道内胆汁缺乏抑制食欲和减慢胃排空,梗阻性黄疸还会导致肝功能异常,从而引起腹胀、食欲下降和进食减少;②吸收障碍:胆汁在脂类的吸收中起重要作用,肠道内胆汁缺乏影响脂类吸收,导致必需脂肪酸缺乏;③代谢异常:胆道肿瘤还可通过各种机制引起糖类、氨基酸和脂肪代谢的异常。同时,包括外科手术、梗阻性黄疸的引流、放疗和化疗等在内的抗肿瘤综合治疗手段也会对患者的营养状态产生不良影响。

2 证据

2.1 适应证

2.1.1 围术期营养治疗的适应证 胆道恶性肿瘤患者往往术前即存在营养风险或有营养不良,且手术难度大、范围广、时间长,合并感染多见。术前营养状态不佳(PG-SGA ≥ 4 分)的肝门部胆管癌患者,术后并发症发生率高于营养良好的患者,术前给予营养治疗,可降低并发症的发生^[7,9]。因此,合并以下状况的围术期患者需要进行营养治疗^[11-13]:①接受复杂胆道手术并存在营养风险(NRS 2002 评分 ≥ 3 分);②反复胆道感染接受再次手术;③术前存在营养不良

(6 个月内体重丢失 10% 以上;BMI < 18.5 kg/m²;血清白蛋白 < 3 g/dl);④术后短期内不能经口进食;⑤术后存在吻合口瘘、胃肠功能障碍、严重感染。

2.1.2 放化疗患者的营养治疗适应证 放化疗患者的营养治疗适应证:①接受放化疗、无法进食、摄入减少;②存在营养不良或预期长时间不能消化或吸收营养物质^[24]。

2.1.3 终末期患者的营养治疗适应证 此阶段保持患者营养状态不再重要,应结合伦理、人文、家属意愿等层面内容,在充分尊重患者权利、兼顾合理使用医疗资源的条件下,以舒适为前提,决定营养治疗方案。

2.2 评估及诊断工具 ADA、中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会均推荐 NRS 2002 用于营养风险筛查,PG-SGA 用于恶性肿瘤的营养评估。营养不良是肿瘤患者并发症增加和病死率升高的危险因素,因此,对肝门部胆管癌患者进行营养评估、对营养不良患者进行营养治疗已成为完善术前准备的关键环节之一^[9,10]。

2.3 能量需求 胆道系统恶性肿瘤患者的能量需求可参照其他消化系统肿瘤。建议围术期患者的每日总能量消耗(total daily energy expenditure, TDEE)为卧床患者 30 kcal/(kg·d),非卧床患者 35 kcal/(kg·d);如果摄入量少于目标需要量的 60%,则需要肠内营养和/或肠外营养。总能量的 50%~70% 来源于糖类,30%~50% 由脂类提供;蛋白质需要量从术前 1.0~1.2 g/(kg·d)(0.15~0.2 g 氮)增加到术后 1.2~1.8 g/(kg·d)(0.2~0.3 g 氮);糖类通常需要摄入 3~4 g/(kg·d) 来满足需求,以不低于 2 g/(kg·d),总量不少于 100 g 为宜;脂类为 1.5~2.0 g/(kg·d),但不超过 2 g/(kg·d);同时确保每日摄入适量的矿物质和维生素。如果采用全肠外营养,卧床患者能量供给应下调为 25 kcal/(kg·d),非卧床患者下调为 30 kcal/(kg·d)^[11]。

2.4 营养治疗途径 营养治疗途径包括经静脉和经肠(经口、管饲)途径。胆道恶性肿瘤营养治疗途径的选择原则与其他恶性肿瘤基本一致,但也有其特点^[12]。

2.4.1 胆道手术多限于上消化道,空肠以下肠管受影响较小。因此,对于需要进行术后营养治疗的患者,建议在术中加做经 T 形管空肠置管或空肠造口,术后早期在肠道功能恢复后即可开始肠内营养^[13]。

2.4.2 对于术前存在营养不良,特别是合并中度以上梗阻性黄疸(总胆红素 > 171 μ mol/L)的患者,建议经口或经鼻空肠置管或者经 T 形管空肠置管途径肠内营养。

2.4.3 对于肝功能储备较差、行较大范围肝切除或严

重梗阻性黄疸的患者,应积极行胆道内支架引流或经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangio drainage, PTCD)进行胆道减压,尽快改善肝功能,促进营养物质代谢吸收。

2.4.4 PTCD是临床广泛应用的治疗恶性胆道梗阻的方法。PTCD后胆汁大量丢失,严重影响患者的消化功能和体液平衡,如何进行胆汁再利用、恢复胆汁的肠肝循环、再联合肠内营养以改善患者的营养状况备受关注。多项随机病例对照研究或回顾性分析显示,恶性梗阻性黄疸患者行经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)术后,接受胆汁回输联合肠内营养较未行胆汁回输者胃肠功能明显改善,包括腹泻减轻、胃排空延迟的发生率降低、肠内营养耐受性提高等;营养状况(BMI、肱三头肌皮褶厚度、上臂围)、生化指标(血清前白蛋白、视黄醇结合蛋白、转铁蛋白)好转,且机体炎性细胞因子水平更低,住院时间和中心静脉导管拔管时间缩短^[14,15]。在胆汁回输的途径选择方面,经鼻空肠管、空肠造瘘管或直接口服对改善患者营养状态或降低并发症无差异,但直接口服常常合并较为严重的消化道反应,不推荐常规使用。

2.5 制剂与配方 肝门部胆管癌患者术后早期进食能够有效减少感染、腹胀和尿潴留等并发症的发生,加快患者术后康复^[16]。有队列研究显示,胆道恶性肿瘤患者术后早期接受营养治疗和饮食指导可以提高胃肠功能,改善营养状态,减少胃肠道并发症的发生,缩短切口愈合时间、缩短住院天数,降低术后病死率^[17,18]。早期进食还可改善血浆前白蛋白、白蛋白水平,是可行的饮食管理策略。除了饮食指导外,术后早期(术后2h)开始肠内营养的胆道系统恶性肿瘤患者,肠道功能恢复早、胆瘘发生率低、术后体温恢复快,住院费用低。

围术期补充肠道益生菌可有效降低术后并发症的发生,并缩短住院时间。一项针对54例因胆道癌接受肝切除患者的随机研究发现,接受肠内营养和益生菌组感染性并发症的发生率为19%,明显低于只接受肠内营养组患者的52%^[19]。另一项前瞻性随机双盲研究发现,益生菌组术后感染发生率(26.1%)显著低于安慰剂组(69.6%),益生菌组抗生素治疗时间平均缩短6d,且益生菌组无死亡,而对照组6例死亡^[20]。

在无肠内营养禁忌证的情况下,术后使用全肠外营养会增加死亡率、腹腔感染率和胃肠道并发症的发生率,并延长住院时间。因此,肝门区肿瘤术后无肠内营养禁忌证的患者不常规应用肠外营养。

但禁食的患者在其空腹不能肠内营养期间,肠外营养则是被推荐的。一项随机对照研究发现,胆道系统肿瘤患者在空腹期给予全肠外营养(1000 ml/d, 700 kcal),有利于保持体重和改善人体成分。对需要行胰十二指肠切除术的患者,术前连续给予5d免疫增强配方肠内营养(750 ml/d),可有效降低切口感染的发生率及减少术后脓毒血症的发生^[21]。

胆道系统恶性肿瘤患者术后常规补充谷氨酰胺(glutamine, Gln)的临床获益并不明确。Gln是合成蛋白质和肌肉的重要氨基酸,同时又有保护肠道黏膜和调节免疫的功能,在疾病、营养状态不佳时,机体需求量增加。但一项前瞻随机对照双盲研究显示,在接受胰十二指肠切除术的胆道系统恶性肿瘤患者中,与对照组相比,术后补充Gln 0.2 g/(kg·d)的患者在住院时间、营养状态、生化指标及术后并发症的发生率方面并没有显著差异^[22]。因此,胆道系统恶性肿瘤外科手术后,将Gln作为常规的营养补充剂,其临床获益并不明确。

2.6 实施 遵循中国抗癌协会肿瘤营养治疗专业委员会提出的五阶梯治疗模式^[23]。

3 推荐意见

3.1 胆道系统恶性肿瘤围术期患者应常规进行营养评估,推荐使用PG-SGA。(A)

3.2 术前存在营养不良的患者积极给予术前营养治疗,可有效减少并发症,降低术后胆道系统感染率。(A)

3.3 在情况允许的情况下,术后尽早开始经口进食,并给予适当的营养治疗。(B)

3.4 无禁忌证患者应给予肠内营养,不能使用肠内营养及肠内营养不能满足目标能量60%时,应启动肠外营养。(A)

3.5 胆道系统恶性肿瘤手术后常规补充Gln的临床获益并不明确(A),而补充益生菌可有效降低术后并发症发生率。(B)

3.6 恶性梗阻性黄疸患者PTCD术后,胆汁回输联合肠内营养可明显改善营养状态,减少并发症的发生。(B)

执笔人

李 薇(吉林大学第一医院肿瘤中心)

共识专家组成员(以姓氏笔画为序)

于世英(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

石汉平(首都医科大学附属北京世纪坛医院)

丛明华(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)

庄则豪(福建医科大学附属第一医院)

刘凌翔(南京医科大学第一附属医院)

江 华(四川省医学科学院·四川省人民医院)

许红霞(陆军军医大学第三附属医院)

李 铎(青岛大学营养与健康研究院)
 李 涛(四川省肿瘤医院)
 李 薇(吉林大学白求恩第一医院)
 张小田(北京大学肿瘤医院)
 陈 伟(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和
 和医院)
 陶晔璇(上海交通大学医学院附属新华医院)

参考文献

- [1] HUNDAL R, SHAFFER E A. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome[J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6:99-109.
- [2] 龚新雷, 秦叔逵, 刘秀峰. 胆系肿瘤的内科治疗进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(5): 459-467.
- [3] LAZCANO-PONCE E C, MIQUEL J F, MUNOZ N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer [J]. *CA Cancer J Clin*, 2001, 51(6):349-364.
- [4] 庾吉好, 张敏, 郑荣寿, 等. 中国 2014 年胆囊癌发病与死亡情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(12):894-899.
- [5] LEVY A D, MURAKATA L A, ROHRMANN C A J R. Gallbladder carcinoma: radiologic-pathologic correlation [J]. *Radiographics*, 2001, 21(2): 295-314.
- [6] RAI A, TEWARI M, MOHAPATRA S C, et al. Correlation of Nutritional Parameters of Gallbladder Cancer Patients [J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93 (8):705-770.
- [7] 郭剑, 周永斌, 翟泽民, 等. 肝门部胆管癌患者营养不良评估与术后并发症的相关研究[J]. *中华全科医学*, 2016, 14 (8): 1266-1268.
- [8] MIYATA T, YAMASHITA Y I, HIGASHI T, et al. The Prognostic Impact of Controlling Nutritional Status (CONUT) in intrahepatic cholangiocarcinoma following curative hepatectomy: a retrospective single institution study [J]. *World J Surg*, 2018, 42(4):1085-1091.
- [9] SHIRAKAWA H, KINOSHITA T, GOTOHDA N, et al. Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(3):249-258.
- [10] MANSOUR J C, ALOIA T A, CRANE C H, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement [J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8):691-699.
- [11] MARIETTE C, DE BOTTON M L, PIESSEN G. Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19 (7):2128-2134.
- [12] 刘升辉. 肝胆手术病人围手术期营养风险筛查及营养支持对临床结局的影响[D]. 广州:南方医科大学, 2016.
- [13] LILLEMØE H A, ALOIA T A. enhanced recovery after surgery: hepatobiliary [J]. *Surg Clin North Am*, 2018, 98(6):1251-1264.
- [14] 孙晓梅, 唐秀芬, 孙凌宇. 恶性胆道梗阻的治疗对策[J/CD]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2017, 4 (1):11-15.
- [15] 赵新华, 唐娟, 滕春兰, 等. 胆汁回输对胰十二指肠切除患者术后并发症及营养状态的影响[J]. *临床交流*, 2017, 34 (5): 746-750.
- [16] HESLIN M J, LATAKANY L, LEUNG D, et al. A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy [J]. *Ann Surg*, 1997, 226(4): 567-577.
- [17] WAKAHARA T, SHIRAKI M, MURASE K, et al. Nutritional screening with Subjective Global Assessment predicts hospital stay in patients with digestive diseases [J]. *Nutrition*, 2007, 23 (9):634-639.
- [18] GUPTA D, VASHI P G, LAMMERSFELD C A, et al. Role of nutritional status in predicting the length of stay in cancer: a systematic review of the epidemiological literature [J]. *Ann Nutr Metab*, 2011, 59(2-4):96-106.
- [19] SOMMACAL H M, BERSCH V P, VITOLA S P, et al. Perioperative synbiotics decrease postoperative complications in periampullary neoplasms: a randomized, double-blind clinical trial [J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(3):457-462.
- [20] KANAZAWA H, NAGINO M, KAMIYA S, et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2005, 390: 104-113.
- [21] KRÜGER J, MEFFERT P J, VOGT L J, et al. Early Parenteral nutrition in patients with biliopancreatic mass lesions, a prospective, randomized intervention trial [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166513.
- [22] JO S, CHOI S H, HEO J S, et al. Missing effect of glutamine supplementation on the surgical outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: a prospective, randomized, double-blinded, controlled clinical trial [J]. *World J Surg*, 2006, 30(11): 1974-1982.
- [23] 石汉平, 许红霞, 李苏宜, 等. 营养不良的五阶梯治疗[J/CD]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2015, 2(1):29-33.
- [24] ARENDS J, BACHMANN P, BARACOS V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36 (1):11-48.

收稿日期:2021-02-15

本文编辑:王晓琳