

GA:Emory University,2013:1-28.

- [45] Gonzalez-Hernandez E, Romero R, Campos D, et al. Cognitively-Based Compassion Training (CBCT) in breast cancer survivors: a randomized clinical trial study [J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(3): 684-696.

- [46] Dodds S E, Pace T W, Bell M L, et al. Feasibility of

Cognitively-Based Compassion Training (CBCT) for breast cancer survivors: a randomized, wait list controlled pilot study [J]. Support Care Cancer, 2015, 23 (12): 3599-3608.

(本文编辑 李春华)

肠道急性移植物抗宿主病患者营养支持的研究进展

宋亚亚, 朱霞明, 陆茵, 葛永芹, 陈瑛, 李芹, 汤芳

Advances in nutritional support for patients with intestinal acute graft-versus-host disease Song Yaya, Zhu Xiaming, Lu Yin, Ge Yongqin, Chen Ying, Li Qin, Tang Fang

摘要: 对肠道急性移植物抗宿主病患者营养不良的原因、营养状态与疾病的关系及营养支持现状进行综述, 提出应早期评估患者的营养状况, 通过饮食指导、个体化营养支持及多学科协作, 以改善营养不良或具有营养不良风险患者的营养状态及预后。

关键词: 血液肿瘤; 造血干细胞移植; 肠道急性移植物抗宿主病; 营养不良; 营养支持; 综述文献

中图分类号: R473.5; R151.4 文献标识码: A DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.10.110

目前造血干细胞移植技术发展迅猛, 在血液肿瘤、恶性血液病、部分自身免疫性疾病及实体瘤的治疗中广泛应用, 给患者的生命带来了新的机遇和希望。据统计, 2008年至2016年我国共进行21 884例造血干细胞移植, 其中异基因造血干细胞移植(Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, allo-HSCT) 16 631例(占76%)^[1]。急性移植物抗宿主病(Acute Graft-Versus-host Disease, aGVHD)是allo-HSCT后的常见并发症, 它是一种供体T细胞活化并分泌促炎因子攻击宿主组织的免疫反应, 可累及肠道、肝脏、皮肤等多个器官及组织^[2]。肠道aGVHD常引起恶心呕吐、痉挛性腹痛、严重腹泻、肠梗阻甚至消化道出血等症状, 是移植后早期患者发生营养不良的独立危险因素^[3]。患者营养不良状况同样影响肠道aGVHD发生及病情进展, 二者间形成的恶性循环直接对移植后患者生命产生威胁。有研究表明, 对并发肠道aGVHD的患者进行及时有效的营养支持可减缓Ⅱ度以上的肠道aGVHD的进展, 从而降低移植相关病死率^[4]。为患者选择最佳的营养支持方式、调节紊乱的肠道内环境并恢复其正常功能, 一直是临床医护人员关注的焦点问题。本文从肠道aGVHD患者营养不良的原因、营养状况与疾病的关系、营养支持及其进展作一综述, 旨在为临床营养护理决策提供参考。

1 肠道aGVHD患者营养不良的原因

1.1 肠道黏膜屏障受损及功能障碍 预处理阶段患者通常需要接受大剂量的化疗药物和(或)超过肠道

细胞耐受量的放射治疗。大剂量的放化疗造成肠绒毛萎缩、肠道黏膜溃疡, 从而导致肠道黏膜屏障固有的吸收、分泌、免疫功能受损, 肠道正常的机械运动失调, 并释放出大量的炎症介质^[5]。当患者并发肠道aGVHD时, 胃肠道不适症状致使患者经口摄入量减少, 损伤的肠道黏膜对营养物质的吸收利用率下降。一旦患者发生严重的胃肠道功能障碍, 出于治疗的需要往往要求患者进食流质饮食或禁食, 导致营养状况更加恶化。

1.2 肠道菌群改变 肠道菌群的种类繁多且数量巨大, 在食物消化吸收过程中扮演着重要角色。其组成及代谢易受到放化疗及药物的影响而发生变化。组成变化表现为拟杆菌、肠球菌等优势共生菌减少, 大肠杆菌等致病菌增加^[6]。而肠道菌群多样性的减少, 特别是优势共生菌种类的减少, 增加了肠道aGVHD的发病率^[7]。代谢功能变化表现为机体对能量、维生素、氨基酸、核苷酸等营养物质的代谢率下降, 对糖及脂类的代谢率增加^[6]。肠道菌群的代谢产物如短链脂肪酸、吲哚类及其衍生物的减少不利于肠道黏膜保持完整的屏障功能, 并加重了肠道黏膜的炎症反应^[8-9]。肠道菌群的改变可影响患者肠道内环境稳定, 减少对营养物质的吸收和部分营养物质的合成, 成为患者营养不良的诱因之一。

1.3 营养物质供需失衡 由于疾病、药物毒性及放化疗对机体的无选择性损伤等, 并发肠道aGVHD的患者处于高分解代谢状态, 对营养物质的需求量增加。据文献报道, 肠道aGVHD患者每日能量摄入总量应在146.5 kJ/kg以上, 蛋白质需要量应在基础需要量上增加1.5~2.0 g/(kg·d)^[10-11]。肠道aGVHD患者常因严重的胃肠道症状及化疗药物引起的口干、味觉改变导致经口摄入量减少。同时, 肠道内环境紊乱及机械功能障碍常造成营养物质的吸收利用率下

作者单位: 苏州大学附属第一医院血液科(江苏 苏州, 215006)

宋亚亚: 女, 硕士在读, 学生

通信作者: 朱霞明, zhuxiaming@suda.edu.cn

科研项目: 2019~2020年度苏州市护理学会科研立项课题(A2019-05)

收稿: 2019-12-09; 修回: 2020-01-22

降。能量高需求与低摄入之间的供需失衡成为影响肠道 aGVHD 患者营养状况的另一原因。

1.4 心理因素 在 allo-HSCT 治疗期间,患者的压力来自疾病、治疗、封闭环境及自身性格特征等多个方面^[12]。受这些因素的影响,患者的疲劳感及抑郁程度较住院前明显加重,焦虑水平较高,由此增加了神经性厌食的风险^[13-14]。对于并发肠道 aGVHD 患者,严重的胃肠道症状引起的身体不适感、住院时间延长及治疗费用增加均加重了其心理负担。不良的心理状态可导致患者食欲下降,影响肠道 aGVHD 患者对营养物质的摄取。

2 营养状况与疾病的关系

患者肠道 aGVHD 与不良营养状况相互影响并形成恶性循环,影响患者预后。当 allo-HSCT 术后患者并发肠道 aGVHD 时,呕吐及腹泻易引起电解质失衡,同时造成镁、锌、维生素 B₁₂ 及维生素 D 等微量元素的丢失^[15]。在 aGVHD 的治疗中,免疫抑制剂的应用加快了机体蛋白质的分解代谢,引起氨基酸外流增加,骨骼肌质量下降^[16]。有研究发现,肠道菌群中的乳酸杆菌、梭菌、拟杆菌可降低 GVHD 的发病率,菌群的代谢产物如丁盐酸、短链脂肪酸及吲哚类可起到调节肠道内环境,维护肠道黏膜屏障正常功能的作用^[17]。高脂血症及高血糖增加了多发性硬化症的发病率,成为移植后期患者并发心血管疾病的一个危险因素^[18-19]。Fuji 等^[20]通过回顾分析 JSHCT 数据库中 12 050 例 HSCT 患者的注册数据发现,与正常组相比,BMI<18.5 的患者复发率较高,总生存期低于正常组;BMI≥25 的肥胖患者,GVHD 及无复发性病死率高于正常组,复发风险低于正常组。

3 营养支持措施

3.1 营养评估 研究者建议在移植早期对所有的 HSCT 患者进行营养评估,以及时发现营养不良风险并给予有效的营养支持^[21-22]。常用的营养评估方法:①身体测量。指标包括体质量、标准化的 BMI、三头肌皮褶厚度、腹围、臀围、腰臀比、小腿周径等。较低的 BMI 与患者的红细胞输注次数及心脏毒性增加、血糖值升高、呕吐症状加重有关^[23]。手握力、三头肌皮褶厚度及小腿周径等指标的测量可反映机体肌肉质量的变化。②膳食摄入的评估。常用 24 h 饮食回顾法、食物频率表法及称重法。这些方法临床应用普遍,但存在回忆偏倚、需要较多的人力物力等缺陷。随着互联网技术的发展和电子设备的普及,越来越多的膳食摄入调查工具及营养分析软件,如 24 h 饮食收集和评价系统(ASA24)、webDASC、MYFood24、膳食小助手等开始应用到膳食摄入的调查工作中^[24],为膳食摄入的评估工作提供了便利。③实验室检查。常用的检测指标为血清营养蛋白,包括白蛋白、前白蛋白、视黄醇结合蛋白、转铁蛋白等;其他实

验室检查指标有血清肌酐、血尿素氮、总胆固醇、三酰甘油及镁、锌、钙等微量元素。前白蛋白及转铁蛋白的半衰期短,在营养状况恶化的早期更为敏感,但其稳定性较差,容易受疾病进展及治疗的影响^[18]。④综合评估量表。2002 年营养风险筛选量表(NRS2002)、微型营养评估量表(MNA)、患者主观整体评估量表(PG-SGA)、普遍营养不良筛查工具(MUST)等在临床应用普遍。NRS2002 被推荐为肿瘤患者住院期间的营养风险的筛查工具^[24]。MNA 对营养风险的敏感度较好,MUST 主要用于评估蛋白质-热量营养不良^[25]。PG-SGA 量表适于评估患者营养不良风险,但可能由于患者过度的主观因素而导致评分偏高^[13]。⑤身体成分分析。可反映人体骨骼肌、体脂及体液等成分的变化,主要方法有双能 X 线吸收法、生物电阻抗分析法、CT、MRI 等。身体成分分析属于无创性检查,结果准确可靠。相对于传统的营养评估方法,身体成分分析评估患者预后的精准度更高,并能弥补 BMI 对超重患者营养不良风险估计不足的缺陷^[26]。⑥体力活动。可反映患者营养状况,并与其生活质量、自理能力等相关。评估体力活动常用的工具有 ECOG 评分、步行试验、手握力及 Karnofsky 评分。骨骼肌消耗较多的患者体力活动水平较差,可为评估患者的营养状况提供参考。

3.2 饮食指导 对于肠道 aGVHD 患者,增加摄入量可改善其胃肠道症状。有研究发现,摄入量大于每日所需能量 60% 的患者,腹泻的严重程度更低^[27]。可根据病情的严重程度对肠道 aGVHD 患者进行分级饮食指导。当患者腹泻量小于 500 mL/d 时,可逐渐由流质饮食过渡到固体食物,但要限制摄入脂肪、纤维素、乳糖及对肠道有刺激的食物^[15]。食物的种类可影响肠道微生物群的组成及功能。在移植早期注意补充蔬菜、水果及膳食纤维,有助于预防 II 度及以上肠道 aGVHD 的发生及进展^[28]。在患者未发生严重的胃肠道黏膜炎症时,适当增加食物种类可提高患者的进食量,改善患者的营养状况^[29-30]。由于移植后患者的免疫系统尚未完全恢复,传统的饮食观念认为应限制患者的食物种类、通过高温加热或辐照等方式加工处理食物,以减少通过食物进入肠道的微生物的量,降低患者食源性感染的风险。但是近年来的研究发现,这种饮食方式在降低感染风险、改善患者营养状况及预后方面的作用并不明显。过度加工的饮食破坏了食物中的维生素及纤维素含量,影响食物口感,导致患者经口摄入量下降。为了降低患者的感染风险,应该更加注重食品采购及制作中的安全性和手部卫生。

3.3 肠内营养支持 美国肠内肠外营养学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)建议应对营养不良或有营养不良风险

且胃肠功能尚可的患者进行肠内营养支持^[31]。肠内营养有口服和管饲两种途径,管饲可根据患者的自身特点选择鼻胃管、鼻十二指肠管、鼻空肠管、胃或空肠造瘘等途径。在肠内营养制剂中添加精氨酸、生长因子、益生菌制剂有保护肠道黏膜屏障、维护其正常功能的作用。谷氨酰胺作为人体合成蛋白质和核酸的必需品,有利于机体造血功能和免疫系统的恢复。但将谷氨酰胺常规添加到肠内营养制剂中是否适用于肠道 aGVHD 患者目前尚存争议^[24]。Reese 等^[4]研究发现肠内营养可减少肠道 aGVHD 发病率并延缓其进展,降低感染相关病死率。移植早期接受充足肠内营养支持的患者,移植后 100 d 内非复发性病死率较低^[32]。因此,当患者的消化道功能尚可且不存在肠内营养相关禁忌证时应首选肠内营养支持。

3.4 肠外营养支持 当患者出现顽固性呕吐、肠梗阻、严重吸收不良、长期或重度腹泻及肠道 aGVHD 时,应由肠内营养转为肠外营养(Parenteral Nutrition, PN)^[33]。ASPEN 建议在患者发生三级以上的黏膜炎或胃肠道功能严重障碍时选择肠外营养^[4]。肠外营养不需要经过肠道的消化吸收过程,直接通过静脉通路输注人体所需的碳水化合物、脂肪、氨基酸及微量元素等营养物质。与传统肠外营养相比,个体化的肠外营养能够补充更全面的营养物质,且有利于保持患者体质量稳定、缩短住院时间、降低感染率及减少输血量^[34]。肠外营养作为一种重要的营养支持方式,改善了患者的营养状况,但易引起肠外营养相关并发症。全胃肠外营养可引起肠黏膜萎缩、干扰素释放、菌群紊乱、高血糖、导管相关并发症等一系列不良反应^[21]。若患者耐受,可在提供肠外营养时给予小剂量的肠内营养,以减轻肠道黏膜的炎症反应,减少菌群移位,维持肠道黏膜屏障的免疫功能^[35]。因此,建议根据患者具体的营养需求,多学科联合制定营养方案,密切观察患者生命体征,及时识别风险预防相关并发症。

3.5 粪菌移植 目前粪菌移植作为调节肠道菌群的有效治疗手段已被广泛应用于消化系统疾病、肝脏疾病、代谢性疾病、神经精神疾病及血液系统疾病的治疗^[36]。有研究证明粪菌移植应用于免疫功能缺陷的患者是一项安全可行的措施,且增加了肠道菌群的多样性^[37-38]。与肠内营养及肠外营养通过直接补充营养物质的方式不同,粪菌移植增加了肠道菌群的多样性,有利于恢复紊乱的肠道内环境,从而增加了肠道对营养物质的吸收利用,其在预防、治疗肠道 aGVHD 的同时也在一定程度上改善了患者的营养状况。

4 小结

肠道 aGVHD 患者的营养状况对其预后至关重要。由于疾病、治疗、心理压力等多方面因素的影响,并发肠道 aGVHD 患者极易发生营养不良。为这类

患者提供及时有效、针对性的营养支持,对改善其预后、减轻家庭及社会经济负担具有重要意义。近年来身体成分分析、基于互联网技术和电子设备的膳食摄入评估 App 及粪菌移植等技术的应用弥补了传统营养支持评估模式的不足,有利于改善患者的营养状态。但是目前缺乏针对我国 allo-HSCT,特别是肠道 aGVHD 患者的营养评估量表,尚未发现半衰期短且可靠的营养相关实验室检查指标,粪菌移植用于肠道 aGVHD 患者的安全性仍需要大规模的临床验证,营养指导 App 的设计及使用需要进一步规范等。这些问题需要运用多学科智慧,通过多方协作解决。

参考文献:

- [1] Xu L P, Wu D P, Han M Z, et al. A review of hematopoietic cell transplantation in China: data and trends during 2008—2016[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(11):1512-1518.
- [2] Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, et al. Acute graft versus host disease: a comprehensive review[J]. Anticancer Res, 2017, 37(4):1547-1555.
- [3] 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.
- [4] Reese M K, Hewlings S. Enteral versus parenteral nutrition: use in adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin J Oncol Nurs, 2019, 23(2):173-179.
- [5] 李冠臻, 丁丽丽, 李长平, 等. 造血干细胞移植预处理对肠屏障功能的损伤及其营养干预[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(1):105-108.
- [6] Montassier E, Gastinne T, Vangay P, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(5):515-528.
- [7] Liu C, Frank D N, Horch M, et al. Associations between acute gastrointestinal GVHD and the baseline gut microbiota of allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients and donors[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(12):1643-1650.
- [8] 葛静, 刘会兰. 肠道菌群对异基因造血干细胞移植结果的影响[J]. 国际输血及血液学杂志, 2017, 40(4):322-325.
- [9] Köhler N, Zeiser R. Intestinal microbiota influence immune tolerance post allogeneic hematopoietic cell transplantation and intestinal GVHD[J]. Front Immunol, 2019(9):3179.
- [10] Martin-Salces M, de Paz R, Canales M A, et al. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation[J]. Nutrition, 2008, 24(7-8):769-775.
- [11] Roberts S, Thompson J. Graft-vs-host disease: nutrition therapy in a challenging condition[J]. Nutr Clin Pract, 2005, 20(4):440-450.

- [12] 徐丽,万滢,张良满. 3 例造血干细胞移植术后并发重度肠道移植物抗宿主病患者的护理[J]. 护理学杂志, 2007, 22(23):58-59.
- [13] El-Jawahri A R, Traeger L N, Kuzmuk K, et al. Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation[J]. Cancer, 2015, 121(6):951-959.
- [14] Lloyd E C, Haase A M, Foster C E, et al. A systematic review of studies probing longitudinal associations between anxiety and anorexia nervosa[J]. Psychiatry Res, 2019, 276(6):175-185.
- [15] van der Meij B S, de Graaf P, Wierdsma N J, et al. Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(4):474-482.
- [16] 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.
- [17] Kumari R, Palaniyandi S, Hildebrandt G C. Microbiome: an emerging new frontier in graft-versus-host disease[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(3):669-677.
- [18] Espinoza M, Perelli J, Olmos R, et al. Nutritional assessment as predictor of complications after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2016, 38(1):7-14.
- [19] Paris C, Yates L, Lama P, et al. Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents[J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(2):306-310.
- [20] Fuji S, Takano K, Mori T, et al. Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic hematopoietic SCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(12):1505-1512.
- [21] Raynard B, Nitenberg G, Gory-Delabaere G, et al. Standards, options and recommendations for nutritional support in bone marrow transplant patients[J]. Bull Cancer, 2002, 89(4):381-398.
- [22] Lukaski H C, Kyle U G, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio[J]. Curr Opin Clin Nutr, 2017, 20(5):330-339.
- [23] Sucak G T, Suyan E, Baysal N A, et al. The role of body mass index and other body composition parameters in early post-transplant complications in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with busulfan-cyclophosphamide conditioning[J]. Int J Hematol, 2012, 95(1):95-101.
- [24] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肿瘤患者营养支持指南[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(11):801-829.
- [25] Wang B, Yan X, Cai J, et al. Nutritional assessment with different tools in leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(6):762-769.
- [26] Brotelle T, Lemal R, Cabrespine A, et al. Prevalence of malnutrition in adult patients previously treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation[J]. Clin Nutr, 2018, 37(2):739-745.
- [27] Walrath M, Bacon C, Foley S, et al. Gastrointestinal side effects and adequacy of enteral intake in hematopoietic stem cell transplant patients[J]. Nutr Clin Pract, 2015, 30(2):305-310.
- [28] Andermann T M, Rezvani A, Bhatt A S. Microbiota manipulation with prebiotics and probiotics in patients undergoing stem cell transplantation[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2016, 11(1):19-28.
- [29] Lassiter M, Schneider S M. A pilot study comparing the neutropenic diet to a non-neutropenic diet in the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation population[J]. Clin J Oncol Nurs, 2015, 19(3):273-278.
- [30] Aoyama T, Imataki O, Mori K, et al. Nutritional risk in allogeneic stem cell transplantation: rationale for a tailored nutritional pathway[J]. Ann Hematol, 2017, 96(4):617-625.
- [31] August D A, Huhmann M B. A. S. P. E. N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anti-cancer treatment and in hematopoietic cell transplantation[J]. JPEN, 2009, 33(5):472-500.
- [32] Beckerson J, Szydlo R M, Hickson M, et al. Impact of route and adequacy of nutritional intake on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies[J]. Clin Nutr, 2019, 38(2):738-744.
- [33] Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. Clin Nutr, 2017, 36(1):11-48.
- [34] Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation—a systematic review[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(4):506-513.
- [35] 王继伟,王新颖. 营养支持对肠道菌群与肠黏膜免疫的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(5):58-61, 65.
- [36] 陈卫,杨涛,刘玮丽. 粪菌移植的临床应用[J]. 中华移植杂志(电子版), 2018, 12(1):42-48.
- [37] DeFilipp Z, Peled J U, Li S, et al. Third-party fecal microbiota transplantation following allo-HCT reconstitutes microbiome diversity[J]. Blood Adv, 2018, 2(7):745-753.
- [38] Battipaglia G, Malard F, Rubio M T, et al. Fecal microbiota transplantation before or after allogeneic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multidrug-resistance bacteria[J]. Haematologica, 2019, 104(8):1682-1688.