

骨髓移植患者营养治疗专家共识

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: 骨髓移植前, 骨髓药物的不良反应会使患者的食欲、味觉、唾液腺功能、胃排空和肠道功能减退, 并可引起严重的黏膜炎及移植物抗宿主病(GVHD), 进而继发营养不良。GVHD 可直接损伤皮肤、肝脏、黏膜、肺部、食管及肌肉骨骼等器官和组织, 且长期应用免疫抑制剂防治 GVHD, 可导致内分泌和代谢系统疾病, 包括胰岛素抵抗、脂质代谢异常、甲状腺功能减退或性腺功能减退等, 从而导致营养不良。移植前已存在营养不良的患者接受异基因骨髓移植后营养不良可持续长达数年。通过营养治疗改善患者的营养状态, 不仅可以减少移植患者急性 GVHD 的发生率, 缩短植入时间, 还可降低感染相关死亡率, 延长生存期。

关键词: 骨髓移植; 营养治疗; 专家共识

Expert consensus on nutritional therapy for patients with bone marrow transplant

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

Abstract: Prior to bone marrow transplantation, adverse reactions to myeloablative drugs can lead to decreased appetite, taste, salivary gland function, gastric emptying, and intestinal function in patients, as well as severe mucosal inflammation and graft versus host disease (GVHD), leading to secondary malnutrition. GVHD can directly damage organs and tissues such as the skin, liver, mucosa, lungs, esophagus, and musculoskeletal system. Long term use of immunosuppressants to prevent and treat GVHD can lead to endocrine and metabolic system diseases, including insulin resistance, abnormal lipid metabolism, hypothyroidism or hypogonadism, resulting in malnutrition. Patients with pre-existing malnutrition before transplantation can sustain malnutrition for several years after receiving allogeneic bone marrow transplantation. Improving the nutritional status of patients through nutritional therapy can not only reduce the incidence of acute GVHD in transplant patients, shorten implantation time, but also reduce infection related mortality and prolong survival.

Key words: Bone marrow transplantation; Nutritional therapy; Expert consensus

1 背景

骨髓移植前的清髓方案是最强烈的肿瘤治疗方案, 药物的不良反应会使患者的食欲、味觉、唾液腺功能、胃排空和肠道功能减退, 并可引起严重的黏膜炎及移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD), 进而继发营养不良。GVHD 可直接损伤皮肤、肝脏、黏膜、肺部、食管及肌肉骨骼等组织和器官, 且长期应用免疫抑制剂防治 GVHD, 可导致内分泌和代谢系统疾病, 包括胰岛素抵抗、脂质代谢异常、甲状腺功能减退或性腺功能减退等, 从而导致营养不良^[1-2]。Urbain P 等^[3]随访 105 例患者发现, 骨髓移植后早期易发生营养不良, 患者体重可减轻 (8.6 ± 5.7) kg, 中度到重度的厌食症与急性 GVHD 是早期体重丢失的独立影响因素。移植前已存在营养不良的患者接受异基因骨髓移植后营养

不良可持续长达数年^[4]。通过营养治疗改善患者的营养状态, 不仅可以减少移植患者急性 GVHD 的发生率, 缩短植入时间, 还可降低感染相关死亡率, 延长生存期。

目前骨髓移植患者的营养治疗目标包括: ①诊断和治疗患者移植前、中、后的营养不良; ②降低患者移植相关的不良反应及并发症, 提高疗效及生存率; ③改善移植患者的生活质量。

2 证据

2.1 骨髓移植患者出现营养不良对治疗反应及预后的影响 一项纳入 26 项研究的系统分析^[5]发现, 骨髓移植患者在移植前及移植中的低体质量指数 (body mass index, BMI) 均提示预后不良, 低 BMI 患者的总生存 (overall survival, OS) 时间及无事件生存 (event free survival, EFS) 时间均劣于正常体重患者。另一项研究表明, 骨髓移植后, 若患者体重丢失超过 7.5%, 发生急性 GVHD 的风险及严重程度

均明显增加^[6]。2017 年的一项前瞻性临床研究应用患者主观整体评估(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)量表评定 50 例接受异基因骨髓移植患者移植时、移植后 30 d 及移植后 180 d 的营养状态^[7]。发现营养不良组患者移植后的死亡率高,术后发热时间长,且发生 II 度以上胃肠道急性 GVHD 的风险高。移植时及移植后 180 d 患者的营养状态直接影响移植患者的生存。此外,一项回顾性研究表明,儿童骨髓移植前发生维生素 D 缺乏很常见^[8],而且维生素 D 缺乏患儿移植后 1 年 OS 率低于维生素 D 水平正常者。

2.2 骨髓移植患者的营养不良筛查及评估 许多恶性血液肿瘤患者在进行骨髓移植前已经存在营养不良的高风险甚至是营养不良,而骨髓移植后患者的营养不良状态进行性加重,因此需要在移植前及移植后常规进行营养不良筛查及评估。营养筛查方法强调简便、快捷和高敏感度,常用的营养筛查、评估工具包括营养风险筛查 2002(nutrition risk screening 2002, NRS 2002)、PG-SGA、微型营养评定(mini-nutritional assessment, MNA)、主观全面评定(subjective global assessment, SGA)及营养不良通用筛查工具(malnutrition universal screening tool, MUST)。

2013 年北京大学人民医院一项纳入 108 例白血病房骨髓移植患者的前瞻性研究发现,应用 NRS 2002、MNA 及 MUST 进行移植后营养风险筛查时,分别有 100%、74.7% 及 63.6% 的患者存在高营养风险;而应用 SGA 及 MNA 进行营养不良评估时,分别有 83.3% 及 17.2% 的患者存在营养不良^[9]。因此,NRS 2002 用于骨髓移植后营养筛查时特异度不高,而 MNA 用于营养不良评估时阳性率太低。在进行营养不良评估时需联合多种评估工具,并同时结合临床生化指标以提高准确性,如血清白蛋白、尿素氮、肌酐及 C 反应蛋白等。

2016 年北京大学人民医院评估 170 例行骨髓移植患者入移植仓前及完成移植出仓后的营养状态^[10],发现用 NRS 2002 评价时,分别有 21.2% 及 100% 的患者存在营养风险,而用 MUST 评价时营养风险为 11.77% 及 59.63%;SGA 量表评估中度至重度营养不良的患者分别为 1.76% 和 83.3%,而 MNA 量表则发现营养不良分别见于 0.06% 及 19.27% 的患者。因此,该研究推荐在骨髓移植前后采用 MNA 及 SGA 量表全面评估患者的营养状态,以便及时给

予患者必要的营养治疗。同时推荐在层流病房接受骨髓移植的过程中更频繁地监测人体测量的相关指数,如体重、握力、皮褶厚度、上臂围及小腿围等。

2.3 营养治疗的方案 营养治疗的方式包括肠内营养和肠外营养。肠内营养可作为营养治疗的首选方法。一项纳入 1 篇随机对照试验、2 篇前瞻性队列研究和 1 篇回顾性研究的系统综述发现,与肠外营养相比,肠内营养减少了骨髓移植后儿童的急性 GVHD 的发生,并缩短血小板植入成功的时间^[11]。针对成人的研究也显示,肠内营养可以降低骨髓移植后急性 GVHD 的发生率及感染相关的死亡率^[12-15]。

骨髓移植患者在接受清髓预处理方案后,可能出现出血、吸入性肺炎、鼻窦炎、腹泻、肠梗阻、腹痛、胃排空时间延长以及呕吐等合并症或并发症,不利于建立安全的肠内营养途径^[16],给予肠外营养则可能提高异基因骨髓移植患者的长期存活率,与肠内营养相比,肠外营养明显地增加了体重、血清白蛋白、能量和蛋白质的摄入^[17]。然而,行长期肠外营养的移植患者,可能出现肠黏膜萎缩、肠功能减退、肠源性感染或导管性感染,以及味觉的抑制、移植后再进食时间的延迟、丧失瘦体组织、发生肝静脉阻塞综合征,或延长血小板的恢复时间。因此,对于有严重黏膜炎或者 GVHD 不适合足量肠内营养的患者,可以给予肠外营养,但胃肠道功能改善后需尽快停用肠外营养^[18]。

2.4 骨髓移植患者补充谷氨酰胺、纤维素、 ω -3 多不饱和脂肪酸及混合蛋白质的必要性 目前对是否在骨髓移植患者营养治疗中添加谷氨酰胺还存在争议。美国肠外肠内营养学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)和欧洲肠外肠内营养学会(European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN)指南表明给予谷氨酰胺有积极的作用,对于血液肿瘤放化疗后患者,补充谷氨酰胺可减轻放化疗相关的黏膜炎,减少蒽环类药物相关的心脏毒性、来那度胺相关的神经毒性,并且降低甲氨蝶呤的免疫抑制作用。应用具有谷氨酰胺的肠外营养能够降低平均住院天数,并且减轻黏膜炎的程度^[18]。但也有系统分析认为,补充谷氨酰胺增加移植后的复发风险且没有其他明显的益处^[19]。目前尚缺乏大型的前瞻性随机对照研究探索移植后补充谷氨酰胺及其他抗氧化剂的临床作用。

2017 年一项前瞻性对照研究发现,异基因骨髓移植前口服补充大豆-乳清混合蛋白质,可明显改善白血病患者蛋白质相关营养不良并增加肌肉的蛋白质含量,但该研究并未明确口服混合蛋白质对于移植预后的影响^[20]。有关补充纤维素及 ω -3 多不饱和脂肪酸对移植后患者预后的影响目前研究很少,其中 Iyama S 等^[21]进行的一项小型的回顾性临床研究发现,自体骨髓移植后口服补充纤维素及低聚糖的患者严重腹泻持续的时间短、发生黏膜炎及体重丢失的比例低,且移植后 100 d 的生存率更高。

2.5 骨髓移植患者选择针对粒细胞减少饮食的必要性 患者在骨髓移植过程中会出现较长的骨髓抑制期,其间中性粒细胞计数明显减少,发生感染的风险较高。为了降低经口进食所致的胃肠道感染风险,有研究尝试给予患者中性粒细胞减少饮食,又称作低细菌饮食。目前中性粒细胞减少饮食的定义并无统一的标准,普遍指限制患者食用新鲜水果、蔬菜、生肉及未经过巴氏消毒生产的牛奶、奶酪等。Sonbol MB 等^[22]的系统分析纳入 3 项小型随机对照试验和 1 项观察性研究,发现与标准饮食相比,接受粒细胞减少饮食患者的发热及感染风险反而更高。新近 1 项纳入 5 个随机对照试验的系统分析也认为粒细胞减少饮食并不能降低感染的风险^[23]。因此,目前认为粒细胞减少饮食并不优于正常的住院饮食^[24]。

3 推荐意见

(1)接受骨髓移植患者应在移植前后行常规、动态营养评估,定期检测人体测量相关指数。(B)

(2)推荐 MNA 及 SGA 量表用于骨髓移植患者的营养评估。(B)

(3)骨髓移植患者的营养治疗途径包括肠内营养及肠外营养。在清髓治疗后,推荐使用肠外营养,但在胃肠功能改善后尽快改为肠内营养。(B)

(4)骨髓移植患者给予谷氨酰胺、纤维素、 ω -3 多不饱和脂肪酸及混合蛋白质等对于患者预后影响尚无明确证据支持,但可改善治疗相关不良反应。(D)

(5)粒细胞减少饮食不能降低骨髓抑制患者的感染风险,且不优于正常住院饮食。(B)

执笔人:

李 薇(吉林大学第一医院)

共识专家组成员(以姓氏笔画为序)

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)

朱闻捷(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 明(哈尔滨医科大学附属第二医院)

许红霞(陆军军医大学大坪医院)

李 涛(四川省肿瘤医院)

李 薇(吉林大学第一医院)

李增宁(河北医科大学第一医院)

宋春花(郑州大学公共卫生学院)

陈俊强(广西医科大学第一附属医院)

崔久嵬(吉林大学第一医院)

湛永毅(湖南省肿瘤医院护理部)

参考文献

- [1] SELWOOD K, WARD E, GIBSON F. Assessment and management of nutritional challenges in children's cancer care: a survey of current practice in the United Kingdom [J]. Eur J Oncol Nurs, 2010, 14(5): 439-446.
- [2] TAZI I, HIDANE Z, ZAFAD S, et al. Nutritional status at diagnosis of children with malignancies in Casablanca [J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 51(4): 495-498.
- [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] 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.
- [5] REN G, CAI W, WANG L, et al. Impact of body mass index at different transplantation stages on postoperative outcomes in patients with hematological malignancies: a meta-analysis [J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(6): 708-721.
- [6] 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.
- [7] EL-GHAMMAZ A M S, BEN MATOUG R, ELZIMAITY M, et al. Nutritional status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: influencing risk factors and impact on survival [J]. Supportive Care Cancer, 2017, 25(10): 3085-3093.
- [8] BEEBE K, MAGEE K, MCNULTY A, et al. Vitamin D deficiency and outcomes in pediatric hematopoietic stem cell transplantation [J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(2): e26817.
- [9] WANG B, YAN X, CAI J. Nutritional assessment with different tools in leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(6): 762-769.
- [10] LIU P, WANG B, YAN X, et al. Comprehensive evaluation of nutritional status before and after hematopoietic stem cell transplantation in 170 patients with hematological diseases [J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(6): 626-633.
- [11] EVANS J C, HIRANI S P, NEEDLE J J. Nutritional and post-transplantation outcomes of enteral versus parenteral nutrition in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review of randomized and nonrandomized studies [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, S1083-8791(19): 30148.

- [12] 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.
- [13] SEGUY D, DUHAMEL A, REJEB M B, 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.
- [14] LEMAL R, CABRESPINE A, PEREIRA B, et al. Could enteral nutrition improve the outcome of patients with haematological malignancies undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation? A study protocol for a randomized controlled trial (the NEPHA study) [J]. Trials, 2015, 16: 136.
- [15] 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.
- [16] MURRAY S M, PINDORIA S. Nutrition support for bone marrow transplant patients [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 21(1): CD002920.
- [17] AUGUST D A, HUHMANN M B. 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.
- [18] BAUMGARTNER A, HOSKIN K, SCHUETZ P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2018, 21(3): 152-158.
- [19] KOTA H, CHAMBERLAIN R S. Immunonutrition is associated with a decreased incidence of graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients: a meta-analysis[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017, 41(8): 1286-1292.
- [20] REN G, ZHANG J, LI M, et al. Protein blend ingestion before allogeneic stem cell transplantation improves protein-energy malnutrition in leukemia patients[J]. Nutr Res, 2017, 46: 68-77.
- [21] IYAMA S, SATO T, TATSUMI H, et al. Efficacy of enteral supplementation enriched with glutamine, fiber, and oligosaccharide on mucosal injury following hematopoietic stem cell transplantation[J]. Case Rep Oncol, 2014, 7(3): 692-699.
- [22] SONBOL MB, FIRWANA B, DIAB M, et al. The effect of a neutropenic diet on infection and mortality rates in cancer patients: a meta-analysis[J]. Nutr Cancer, 2015, 67(8): 1230-1238.
- [23] BALL S, BROWN TJ, DAS A, et al. Effect of neutropenic diet on infection rates in cancer patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Clin Oncol, 2019, 42(3): 270-274.
- [24] BAUMGARTNER A, HOSKIN K, SCHUETZ P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2018, 21(3): 152-158.

收稿日期: 2023-10-10
本文编辑: 王晓琳

· 微信 ·

Precision Nutrition: 早期肠内营养支持治疗可显著改善接受机械通气患者的临床结局

近期,四川省医学科学院·四川省人民医院的江华教授团队在 *Precision Nutrition* 杂志上发表题为“*Digital twin enabled personalized nutrition*”的文章,该文章综述了当前临床营养诊断和治疗面临的挑战,并概述了经典临床试验和人工智能研究的局限性,并提出了数字孪生(digital twin, DT)个体化营养诊疗的概念和应用。

该文提出 DT 的建立应以数字化临床研究单元(digital clinical trials unit, DCTU)为基础。DCTU 集成了所有监测仪器和干预数据,可以充分反映临床状态随时间的真实演变。为了使 DT 更加精准地服务于个体化营养治疗,可将疾病-营养相关的异构数据整合并动态更新,融合更新的治疗方案,将其细化为特定患者的虚拟副本。

与此同时,该文进一步阐述如何应用 DT 技术建立多模块、多尺度的患者模拟预测平台。该平台可以实现实时辅助决策,为个体化精准营养治疗提供了新的范例。在实际工作中,DT 可以分为 2 个主要阶段:①收集和数字化入院时的营养筛查和评估的数据,包括体重、身高、年龄、小腿围、握力和饮食摄入信息;②建立住院期间营养诊断和治疗的实时智能模型。该阶段数据主要来自监护仪器、生化数据和影像学检查的信息。同时,它还从医院信息系统(HIS)收集数据。当医疗干预手段介入时,DT 状态将相应改变,并预测患者预后。总之,DT 的生命周期从患者入院时开始,到住院治疗结束时为止(出院或死亡)。

由于每个患者都具有高度的异质性,如何建立一个适用于特定患者的模型是一个重大挑战。解决该问题的关键是搭建一个迁移学习模型,即在恰当的时间点使用相似患者的数据集,研究相关病例的相似性并绘制它们之间的关系。为了实现这一目标,需要将多模块和多尺度数据集成到 DT 中。