

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.18.049

口服营养补充研究进展*

吕丽芬¹ 李小飒² 刘向强¹ 苏林娜³ 李晓华^{1△} 樊代明¹

(1 第四军医大学西京消化病医院肿瘤生物学国家重点实验室 陕西 西安 710032;

2 第四军医大学西京医院 陕西 西安 710032; 3 中国人民解放军第 451 医院 陕西 西安 710054)

摘要: 疾病相关营养不良是住院病人一个重要的不良预后因素,影响病人的生活质量,除去吞咽困难及消化道不健全,当患者摄入不能满足机体的需求时建议给予口服营养补充(ONS)。越来越多的证据证明口服营养补充在营养不良治疗中的重要有利作用,尤其对急性病、老年人及低营养状态的病人效果显著。口服营养补充符合人体生理特点,安全、经济、易于吸收且依从性较好,可以有效改善患者的能量及营养元素的摄取,提高患者的生活质量。ONS 越来越多的在临床应用,但其应用时间,具体方法以及临床效果的评价还存在争议,本文从以下几方面对 ONS 的研究进行综述,介绍 ONS 的起源与发展,完善 ONS 的定义,准确评估其临床疗效,具体阐明 ONS 在肿瘤疾病中的应用,为 ONS 更好的应用于临床提供比较好的理论依据。

关键词: 口服营养补充;肿瘤;营养不良

中图分类号: R459.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)18-3589-04

Advance of Oral Nutritional Supplement*

LV Li-fen¹, LI Xiao-sa², LIU Xiang-qiang¹, SU Lin-na³, LI Xiao-hua^{1△}, FAN Dai-ming¹

(1 State Key Laboratory of Cancer Biology & Xijing Hospital of Digestive Diseases, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 3 Hospital of PLA Fourth fifty-one, Xi'an, Shaanxi, 710054, China)

ABSTRACT: Disease related malnutrition is an important adverse prognostic factor with hospitalized patients, which has poor effect on the quality of life. Oral nutrition support (ONS) should be considered when patients intake could not meet their requirements, unless they cannot swallow or have incomplete gastrointestinal structure. An increasing number of evidences proved beneficial effect of oral nutritional supplement in the treatment of malnutrition, especially for acute disease, the elderly and the patients in low nutritional status. Oral nutritional supplement accords with human physiological characteristics. It has advantages of safety, economy, easy absorption and better compliance, which can effectively improve the patient's energy and nutrient elements, and promote the patient's quality of life. Searching relevant literature, ONS is applied more and more widely in clinic, but its application and assessment of clinical effect remains controversial. This review analyses the role of ONS as following several aspects, for introducing the origin and development of the ONS, improving the definition of ONS, accurately evaluating of its clinical effect, elucidating the application of ONS in tumor disease in detail, and providing better theoretical basis for the option of ONS in clinic.

Key words: Oral nutritional supplement; Cancer; Malnutrition

Chinese Library Classification(CLC): R459.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)18-3589-04

前言

营养不良是一种缺乏能量、蛋白质及其它营养元素,会导致机体必须分子的合成和功能受限,造成不良临床预后的状态。营养不良既是疾病形成的原因,也是疾病的结果,普遍存在于各种疾病。营养失调可以短期存在于急性疾病,也可以长期存在于各种慢性疾病及各种社会心理疾病中。营养失调可导致多种功能与临床相关副作用,如增加患者感染风险、降低机体免疫力及身体各项机能、伤口愈合延迟、心肺功能受损、肌力减

弱及抑郁症。长期处于营养失调状态,会危及患者的生命。营养失调是威胁患者生命的一项独立危险因素,虽然从 2007 年到 2011 年期间,营养不良的发生率从 26 %降低到 18 %,但仍然严重影响患者的生存^[1]。因此提供适当的营养支持可以改善营养不良患者的生活状态及预后,但决定营养支持治疗最有效和安全的手段是复杂的^[1]。

ESPEN 指出^[2],当常规饮食不能满足患者需求时,肠内营养(EN)包括口服营养补充剂(ONS)和管饲营养(TF)可以增加或保证患者营养的摄入。对癌症病人来说,营养不足和恶病质经

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81272344,81372169)

作者简介:吕丽芬(1988-),女,硕士研究生,住院医师,主要研究方向:胃癌的基础与临床研究,
电话:15319720436, E-mail: lifenlv120@163.com

△ 通讯作者:李晓华, E-mail: lixiaohua1982@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2015-01-15 接受日期:2015-02-13)

常发生且是其预后不良的指标, 多项研究为癌症患者使用(ONS)提供证据。ONS 是推荐的首要 EN 支持方式^[2]。

1 口服营养补充的定义与发展

Oral nutrition support, oral nutrition(口服营养补充)是营养支持的一种, 改善食物和饮料: 加强食物中的蛋白质、碳水化合物和 / 或脂肪、矿物质和维生素的含量; 在规律饮食基础上, 提供小吃和 / 或口服营养补充剂作为额外的营养, 针对如何按上述方式提高整体营养摄入, 改变膳食模式或向患者提供饮食建议。包括饮食建议及口服营养补充剂应用。Oral Nutritional Supplement (oral nutrition supplements, oral nutrition supplementation, oral nutritional supplement, oral nutritional supplements, oral nutritional supplementation) 是口服营养支持的制剂, 目的是用来增加营养物质的摄取, 不同于普通膳食, 用于特殊医疗目的的, 经口摄入的营养补充剂^[3]。20 世纪 70 年代, 商品化的 ONS 制剂首先应用于临床, 主要包括含多种营养物质的液态、半固体或粉状的肠内营养剂, 能提供完整的或部分营养素的需求, 通常口服补充, 可以作为三餐之间的补充营养, 也可作为人体唯一的营养来源, 满足机体需要^[3]。

口服营养补充适用于经口能进食且胃肠道结构及功能基本完整者, 适用于有营养不良或存在营养不良风险的患者, 对低风险或轻微营养不良患者疗效甚微。口服营养治疗可以单独进行, 也可联合饮食建议。其产品类型很多, 有含单一的营养素和全营养型的, 全营养型包括蛋白、能量、维生素及矿物质的均衡混合。不同研究中采用的 ONS 量各有差异^[4,5], 根据不同人的口味的不同, 不同种类及口味的口服营养品越来越多的上市, 可以改善患者的依从性。多项指南建议关注癌症患者营养, 英国 NICE 建议可吞咽的癌症患者口服营养支持, 临床实践中往往可能建议 ONS。随着我国人口老龄化加重, 口服营养补充品的市场潜力巨大。

2 口服营养补充的临床疗效

ONS 是患者增加营养摄入的主要途径。对于已经存在或有营养不良风险的患者, 在饮食基础上给予 ONS, 可增加其能量的吸收, 有助减少肌肉萎缩, 并可缓慢持续获得体重、改良营养状况提高患者的生活质量。几十项 RCT 对此进行了研究, 常用的评定临床预后的指标有死亡率、体重改变、住院时间、伤口愈合及并发症发生、生活质量及功能状态等。

多项研究^[1,6-10]显示 ONS 对不同病人都有明显的临床效果, 且在营养不良及存在营养不良风险的患者中效果明显, 可以增加总的蛋白质、微量元素及能量的摄入, 在体质指数 < 20 kg/m² 效果显著, 此外还可改善机体多种功能(肌力、步行距离、机能与心理健康)。多于一半的试验组研究发现口服营养支持治疗能增加不同疾病组病人的总能量摄入量^[6-10]。在疾病相关营养不良病人中, 完全口服营养制剂与单一营养制剂及常规饮食护理相比, 可以使病人的营养不良的发生率显著降低^[1], 病死率和并发症的发生率明显降低, 体重显著增加, 住院时间缩短, 再入院率降低, 医疗费用减少^[11]; 对社区病人而言, ONS 可以改善患者日常生活, 减少跌倒的风险^[12]。总的来说, 虽然有的研究发现小, 研究对象存在明显的异质性, 但不论是对住院病人还

是对社区病人, 给予口服营养补充剂可以明显改善营养不良患者的治疗结果, 对体重的增加和并发症的减少具有重要的意义, 可以为广泛应用于临床奠定基础。

3 口服营养补充在放疗患者的应用

营养失调在肿瘤患者中广泛存在, 影响患者的生存及生活质量。在癌症患者中, 营养不良发生率随肿瘤位置、治疗轻度及对营养不良判断标准的不同存在差异。头、颈部肿瘤患者中, 在接受放化疗之前有 3 % - 52 % 存在不同程度的营养不良; 在放化疗期间营养不良患者的比例上升至 44 % - 88 %^[13,14], 放射治疗的辐射会导致舌及味蕾细胞坏死从而引起严重的味觉改变(射线剂量超过 60 Gy, 味觉就会受到永久性破坏)及唾液分泌减少, 这些改变会影响患者进食及对食物的敏感度从而导致体重下降严重者导致营养不良。反之营养不良会影响患者放疗效果, 加重放疗患者的辐射毒性, 从而延长患者治疗时间^[15], 降低患者生活质量(QOL)^[16], 增加患者死亡率^[17]。因此, 在肿瘤治疗早期积极诊断、防治营养不良至关重要。

根据 2006 年 ESPEN 指南^[3], 基于多项研究, 对于接受放疗的头颈部癌或胃肠道癌建议给予详细的营养咨询和 ONS, 以防止治疗相关的体重下降、保证增加食物摄取及放射治疗的完成。但对于其他肿瘤患者, 在接受抗肿瘤治疗的同时, ONS 的价值如何尚不得知。在放射治疗结束或治疗后给予口服营养补充可以改善营养不良肿瘤患者生活质量评分及机体各项功能, 可以显著增加患者的体重, 肱三头肌皮皱厚度及上臂围, 减少其并发症的发生。在放疗期间给予 ONS 还可以一定程度增加患者能量及蛋白营养素的摄取^[2,13,14], 但效果持续时间不长久, 且不能降低患者的死亡率。然而味觉的破坏或改变(对味道过于敏感或缺失)导致患者的依从性不好, 往往会影响 ONS 的效果, 因此专业人员的建议、专业的临床护理及适合个体的 ONS 产品的开发对改善营养状况必不可少。

4 肿瘤恶液质患者的 ONS

恶液质, 是严重的机体耗竭状态, 多见于疾病终末期, 肿瘤性恶液质(cachexia 又称 cancer anorexia 或 CACS), 是指晚期恶性肿瘤患者的显著的营养失调、极度消瘦衰竭的一种的状态, 在癌症患者中, 系统性炎症反应过程导致厌食和体重降低, 进一步发展为恶液质。多项研究证实在实体肿瘤确诊之前, 已有 31 % - 87 % 的患者发生体重降低, 15 % 的病人在确诊的时候 6 个月内体重下降超过 10 %。通常, 当肿瘤治疗的毒性大于对肿瘤的杀伤作用, 癌症治疗与厌食症和进一步的体重丢失相关, 并可以增加患者的死亡率。体重丢失 50 % 通常在侵袭性淋巴瘤、结肠癌、前列腺癌及肺癌中出现, 85 % 的胰腺癌或胃癌患者在诊断的时候体重已降低 30 % 或更多, 体重丢失的速度和严重程度都与肿瘤分期相关^[18,20]。肿瘤性恶液质病人临床表现为极度消瘦、营养摄取不足、厌食、乏力、各种代谢异常、贫血和抵抗力低下等, 且对营养治疗不敏感或部分敏感, 厌食及代谢异常最为常见。其最佳治疗是治愈原发肿瘤疾病从而可以彻底缓解代谢失调, 然而很多进展期及晚期肿瘤患者并不能完全治愈, 营养支持(饮食咨询、ONS)可以显著增加患者的营养摄取^[2]。但是, 单纯的营养支持不能完全逆转恶液质的进程, 且过度

营养治疗反而会加重终末期患者的代谢负担,影响其生活质量,肿瘤性恶液质的治疗往往在化疗后状态下实施。因此,经常综合评估晚期癌症患者的营养状况,兼顾瘤体的生长,以及机体高分解代谢的改善等因素,给予恰当的营养支持,对于提高生活质量至关重要。

应用 ONS 可以增加患者的体重,改善机体的组成(增加 IBM 或脂肪),在体质指数低于 20 kg/m 时更明显^[21]。可以提供足够的能量、蛋白及营养素满足患者的需要,也可以有效解决患者食物摄取的困难。然而 Baldwin^[22]等研究发现经过因素校正后,ONS 仅可以改善情感功能、呼吸困难、食欲下降及总体 QOL 评分,而对于体重及能量摄入增加以及死亡率并无改善,可能原因是肿瘤机制不明确,治疗不明确和机体应答复杂决定了口服营养补充难以逆转肿瘤的进展,只能作为辅助治疗应用。评估患者的营养状态,根据个体需要提供适当的营养摄入量。ONS 的成功依赖于患者的可接受性及依从性,对于晚期肿瘤恶液质患者,纠正营养不良后体能多数有所改善,因此实际临床中可对患者进行饮食咨询建议及添加口服营养补充剂,以改善其生活质量。但这些措施并不能改变其生存期及预后结果,并且恶液质病人往往存在进食困难问题,ONS 在该类患者中的效果还有待验证。

5 牛磺酸作为一种营养补充剂

牛磺酸(2-氨基乙磺酸或 β 氨基乙磺酸)人类最丰富的自由氨基酸,存在于几乎所有的动物之中,占体重的 0.1%^[23],鱼贝类生物中含量最为丰富。1827 年由德国科学家 Tiedemann 和 Gmelin 从牛胆汁中分离而得名。过去的三十年的研究,牛磺酸在胆汁酸的合成、钙离子稳态的维持、渗透调节及膜稳态的维持及中枢神经系统发育及细胞保护等多种基本生物学功能中发挥重要作用^[24,25],作为 GABA 受体的兴奋剂,补充牛磺酸可激活 GABA 系统相互作用而有助于防止与年龄相关的认知功能下降^[26]。特殊的是,牛磺酸还具有抗炎作用保护细胞免受炎症的侵袭^[23,27]。此外,牛磺酸缺乏与心肌病^[28,29]、肾功能障碍^[30]、胰岛 B 细胞损伤^[31]及视网膜神经细胞的破坏及发育异常^[32]密切相关。综上,牛磺酸毋庸置疑是人体必需的物质之一,人体牛磺酸主要来源包括肝脏生物合成和食物尤其是海洋生物的摄取来满足机体需要^[30,33,34]。此外,牛磺酸作为一种抗氧化剂,对胎儿和围产期进程也非常重要,影响成人健康和心血管疾病。这些发现可能为围产期牛磺酸过剩和不足影响人类健康提供重要的见解^[35]。目前,牛磺酸已经被广泛应用于临床多种慢性病的治疗,如心血管疾病、肝病、视网膜疾病、糖尿病、癫痫等^[26,28-32]。作为一种口服营养品,牛磺酸还被应用于食品营养强化剂和保健食品领域,随着国内人民生活水平和健康意识的提高,其营养保健功能,已逐步被食品生产企业和消费者所认识和接受,并将越来越广泛地被应用。

综上,营养不良伴随各种疾病而存在,影响患者预后,越来越引起关注,营养指南^[2]建议评估患者的营养状态,根据其程度、疾病类型及治疗方法等因素选择制定个体化的营养治疗策略。ONS 为被推荐的首要营养支持方式,对于存在营养风险的患者应在饮食建议基础上给予 ONS,与常规饮食护理相比具有良好的临床效果,尤其是对肿瘤患者以及老年人效果显著。

然而 ONS 研究数据大多来源于国外,且随访数据参差不齐,要更好的将其应用于国内,需要在国内进行更严谨的、多中心大范围的临床实验以及联合新的治疗策略来准确的评估其作用,从而指导临床实践。对于一些特殊的口服营养补充剂如牛磺酸等其在各种慢性病中发挥治疗作用,其分子机制的研究是进一步研究的重点。

参考文献(References)

- [1] Meijers JM, Tan F, Schols JM, et al. Nutritional care; do process and structure indicators influence malnutrition prevalence over time? [J]. Clin Nutr, 2014, 33(3): 459-465
- [2] Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology [J]. Clinical nutrition, 2006, 25(2): 245-259
- [3] Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients [J]. Current opinion in oncology, 2011, 23(4): 322-330
- [4] Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, et al. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements [J]. Clinical nutrition, 2012, 31(3): 293-312
- [5] Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. The American journal of clinical nutrition, 2012, 95 (6): 1385-1395
- [6] Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Respiriology, 2013, 18(4): 616-629
- [7] Nourhashemi F, Andrieu S, Rauzy O, et al. Nutritional support and aging in preoperative nutrition[J]. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 1999, 2(1): 87-92
- [8] Stratton RJ, Elia M. Encouraging appropriate, evidence-based use of oral nutritional supplements [J]. The Proceedings of the Nutrition Society, 2010, 69(4): 477-487
- [9] Piquet MA, Ozsahin M, Larpin I, et al. Early nutritional intervention in oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy[J]. Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2002, 10(6): 502-504
- [10] Uster A, Ruhlmann M, Ballmer PE. Oral nutritional supplements are effective, purposeful and economic [J]. Therapeutische Umschau Revue therapeutique, 2014, 71(3): 149-153
- [11] Stratton RJ, Hebuterne X, Elia M. A systematic review and meta-analysis of the impact of oral nutritional supplements on hospital readmissions[J]. Ageing research reviews, 2013, 12(4): 884-897
- [12] Neelemaat F, Bosmans JE, Thijs A, et al. Oral nutritional support in malnourished elderly decreases functional limitations with no extra costs[J]. Clinical nutrition, 2012, 31(2): 183-190
- [13] Righini CA, Timi N, Junet P, et al. Assessment of nutritional status at the time of diagnosis in patients treated for head and neck cancer[J]. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases, 2013, 130(1): 8-14
- [14] 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]. *Clinical nutrition*, 2013, 32(5): 671-678
- [15] Capuano G, Grosso A, Gentile PC, et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy[J]. *Head & neck*, 2008, 30(4): 503-508
- [16] Langius JA, van Dijk AM, Doornaert P, et al. More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life [J]. *Nutrition and cancer*, 2013, 65(1): 76-83
- [17] Regueiro CA, Aragon G, Millan I, et al. Prognostic factors for local control, regional control and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *European journal of cancer*, 1994, 30A(14): 2060-2067
- [18] Vigano A, Donaldson N, Higginson IJ, et al. Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter study[J]. *Cancer*, 2004, 101(5): 1090-1098
- [19] Vigano A, Dorgan M, Buckingham J, et al. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature [J]. *Palliative medicine*, 2000, 14(5): 363-374
- [20] Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *The American journal of medicine*, 1980, 69(4): 491-497
- [21] Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements[J]. *Ageing research reviews*, 2012, 11(2): 278-296
- [22] Baldwin C, Spiro A, Ahern R, et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2012, 104(5): 371-385
- [23] Kim C, Cha YN. Taurine chloramine produced from taurine under inflammation provides anti-inflammatory and cytoprotective effects [J]. *Amino acids*, 2014, 46(1): 89-100
- [24] Huxtable RJ. Physiological actions of taurine [J]. *Physiological reviews*, 1992, 72(1): 101-163
- [25] Schuller-Levis GB, Park E. Taurine: new implications for an old amino acid[J]. *FEMS microbiology letters*, 2003, 226(2): 195-202
- [26] El Idrissi A, Shen CH, L'Amoreaux WJ. Neuroprotective role of taurine during aging[J]. *Amino acids*, 2013, 45(4): 735-750
- [27] Marcinkiewicz J, Kontny E. Taurine and inflammatory diseases[J]. *Amino acids*, 2014, 46(1): 7-20
- [28] Ito T, Schaffer S, Azuma J. The effect of taurine on chronic heart failure: actions of taurine against catecholamine and angiotensin II[J]. *Amino acids*, 2014, 46(1): 111-119
- [29] Zulli A. Taurine in cardiovascular disease [J]. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 2011, 14(1): 57-60
- [30] Yamori Y, Taguchi T, Hamada A, et al. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies[J]. *Journal of biomedical science*, 2010, 17(Suppl 1): S6
- [31] L'Amoreaux WJ, Cuttitta C, Santora A, et al. Taurine regulates insulin release from pancreatic beta cell lines [J]. *Journal of biomedical science*, 2010, 17(Suppl 1): S11
- [32] Rasmussen AD, Truchot N, Pickersgill N, et al. The effects of taurine on Vigabatrin, high light intensity and mydriasis induced retinal toxicity in the pigmented rat [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2015, 67(1): 13-20
- [33] Lambert IH, Kristensen DM, Holm JB, et al. Physiological role of taurine - from organism to organelle [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 213(1): 191-212
- [34] Rana SK, Sanders TA. Taurine concentrations in the diet, plasma, urine and breast milk of vegans compared with omnivores [J]. *The British journal of nutrition*, 1986, 56(1): 17-27
- [35] Lerdweeraphon W, Wyss JM, Boonmars T, et al. Perinatal taurine exposure affects adult oxidative stress [J]. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2013, 305(2): R95-97

(上接第 3505 页)

- [15] Kilner H, Wong M, Walayat M. The antenatal detection rate of major congenital heart disease in Scotland[J]. *Scottish medical journal*, 2011, 56(3): 122-124
- [16] Roeder HA, Kuller JA, Barker PC, et al. Maternal valvular heart disease in pregnancy[J]. *Obstetrical & gynecological survey*, 2011, 66(9): 561-571
- [17] Hu P, Ji X, Yang C, et al. 22q11.2 microduplication in a family with recurrent fetal congenital heart disease [J]. *European journal of medical genetics*, 2011, 54(4): e433-436
- [18] Gelson E, Curry R, Gatzoulis MA, et al. Effect of maternal heart disease on fetal growth [J]. *Obstetrics and gynecology*, 2011, 117(4): 886-891
- [19] Jain VD, Moghbeli N, Webb G, et al. Pregnancy in women with congenital heart disease: the impact of a systemic right ventricle[J]. *Congenital heart disease*, 2011, 6(2): 147-156
- [20] Itsukaichi M, Kikuchi A, Yoshihara K, et al. Changes in fetal circulation associated with congenital heart disease and their effects on fetal growth[J]. *Fetal diagnosis and therapy*, 2011, 30(3): 219-224