

# 胰腺癌病人组织消耗与围术期处理策略

展翰翔<sup>1</sup> 李永政<sup>1</sup> 胡三元<sup>2</sup>

<sup>1</sup>山东大学齐鲁医院普通外科, 济南 250012; <sup>2</sup>山东第一医科大学第一附属医院普通外科, 济南 250014

通信作者: 展翰翔, Email: zhanhanxiang@hotmail.com

**【摘要】** 胰腺癌恶性程度高, 早期诊断率低, 是预后较差的消化系统肿瘤。癌症恶病质、肌肉及脂肪组织消耗是影响胰腺癌病人手术并发症与长期预后的重要因素。胰腺癌恶病质的发生, 一方面与机体摄食减少有关; 另一方面, 肿瘤高代谢特点、多种炎症因子、脂肪及蛋白代谢调控因子、多条神经内分泌通路均参与胰腺癌恶病质及组织消耗的发生发展。目前对于胰腺癌恶病质及组织消耗的认识仍不全面, 诊断方法亦不统一, 筛查主要以体质指数为主, 但此方法对于肥胖症病人的适用性差, 血清学细胞因子的检测及基于腹部CT平扫检查的肌肉脂肪含量测定等在胰腺癌恶病质的诊断中具有重要价值。围术期积极纠正组织消耗, 对于减少手术并发症, 改善病人预后具有重要临床意义。目前尚无有效的方法完全逆转癌症恶病质, 治疗上通常采用多模式治疗方案, 手术治疗去除病因是缓解恶病质进展的根本措施; 加强营养支持、减轻机体炎症及应激反应、减少骨骼肌消耗在围术期恶病质的治疗过程中亦十分重要。笔者综合分析国内外相关研究进展并结合自身经验, 总结胰腺癌病人组织消耗的病因、分子机制、诊断及围术期治疗方案, 探讨胰腺癌病人组织消耗与围术期处理策略。

**【关键词】** 胰腺肿瘤; 恶病质; 组织消耗; 肌少症; 治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金(81972274, 81702365); 山东省自然科学基金(ZR2017MH090); 山东大学临床研究项目(2020SDUCRC016); 泰山学者青年专家计划(tsqn202103172)

## Tissue wasting and perioperative treatment strategies of pancreatic cancer patients

Zhan Hanxiang<sup>1</sup>, Li Yongzheng<sup>1</sup>, Hu Sanyuan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, Qilu Hospital, Shandong University, Ji'nan 250012, China; <sup>2</sup>Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Shandong First Medical University, Ji'nan 250014, China  
Corresponding author: Zhan Hanxiang, Email: zhanhanxiang@hotmail.com

**【Abstract】** Pancreatic cancer is a highly malignancy of the digestive system, with low early diagnosis rate and poor prognosis. Cancer cachexia, muscle and adipose tissue wasting are important factors affecting surgical complications and long-term prognosis of patients with pancreatic cancer. On one hand, the occurrence and development of pancreatic cancer cachexia are associated with the decrease of food intake. On the other hand, the characteristic of tumor hypermetabolism, many inflammatory factors, fat and protein regulatory factors and many neuroendocrine pathways are also involved in pancreatic cancer cachexia. At present, the understanding of cancer cachexia and tissue wasting is not comprehensive, and the diagnostic methods are not unified. The main screening method is based on body mass index, but it is not applicable to obese patients. The detection of serum cytokines and determination of intramuscular fat content based on the abdominal computed tomography scan also play pivotal roles in the diagnosis of pancreatic cancer cachexia. Perioperative inhibition of tissue wasting can not only reduce surgical complications, but also improve the prognosis of pancreatic cancer patients. However, there is no effective method to completely reverse cancer cachexia. Multidisciplinary

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210217-00079

收稿日期 2021-02-17

引用本文: 展翰翔, 李永政, 胡三元. 胰腺癌病人组织消耗与围术期处理策略[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(4): 407-413. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210217-00079.



treatment is the routine therapy. Surgical treatment to remove the tumor is the fundamental measure to impede the development of cachexia. In addition, strengthening nutritional support, reducing inflammation and stress reaction, reducing the muscle wasting are also important in the treatment of cachexia during the perioperative period. Combined with self experience, the authors comprehensively analyze research advances, summarize the etiology, molecular mechanism, diagnosis and treatment of tissue wasting, in order to investigate tissue wasting and perioperative treatment strategies of pancreatic cancer patients.

**【Key words】** Pancreatic neoplasms; Cachexia; Tissue wasting; Sarcopenia; Treatment

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81972274, 81702365); Shandong Provincial Natural Science Foundation (ZR2017MH090); Clinical Research Foundation of Shandong University (2020SDUCRCC016); Taishan Scholars Program for Young Expert of Shandong Province (tsqn202103172)

胰腺癌恶性程度高,预后差,5年生存率<9%,其预后不佳与早期诊断率低、高度恶性的肿瘤生物学行为、放疗抵抗、化疗耐药等因素密切相关<sup>[1-2]</sup>。同时,与其他恶性肿瘤比较,胰腺癌病人由于食欲减退、消化道梗阻等原因,更容易出现营养不良、消瘦等并发症。更为重要的是,肿瘤组织可以通过多种神经内分泌途径使机体处于应激和高代谢状态,肌肉及脂肪组织持续性消耗,含量降低,引起恶病质及肌少症等严重组织消耗性并发症,继而导致病人免疫功能降低,对手术、放化疗等治疗方式耐受性下降,最终影响病人生命质量及生存时间<sup>[3-4]</sup>。既往多项研究结果显示:在晚期肿瘤中,约50%病人出现恶病质,而在胰腺癌病人中这一比例高达80%,且恶病质是导致胰腺癌病人手术并发症增加和预后差的独立危险因素<sup>[5-7]</sup>。然而,外科医师对胰腺癌病人肌肉、脂肪组织消耗及相关干预措施的认识和重视不足。加强围术期早期识别,进行积极干预,可显著改善病人营养及免疫状态,减轻组织消耗,减少手术并发症,改善病人长期预后。笔者综合分析国内外相关研究进展并结合自身经验,总结胰腺癌病人组织消耗的病因、分子机制、诊断及围术期治疗方案,探讨胰腺癌病人组织消耗与围术期处理策略。

#### 一、胰腺癌病人组织消耗的病因与分子机制

现有研究结果显示:肿瘤高代谢特点、机体炎症反应、多条神经内分泌通路改变等因素与胰腺癌病人组织消耗密切相关,共同导致病人能量摄入减少及消耗过多,引起病人负能量平衡,继而出现恶病质与肌少症<sup>[3-4]</sup>。

##### (一)摄入减少

胰腺癌病人早期可出现食欲减退、消化不良、厌食等表现。肿瘤及周围组织中炎症反应释放的

TNF- $\alpha$ 、IL-1等炎症因子可激活下丘脑中阿片促黑素皮质激素原神经元,引起病人厌食<sup>[8]</sup>。同时,TNF- $\alpha$ 等炎症因子的释放还可促进脂肪组织释放瘦素,循环中高瘦素水平亦可作用于下丘脑,降低病人食欲<sup>[4]</sup>。随着疾病进展、疼痛、接受放化疗、肿瘤压迫十二指肠引起消化道梗阻等会进一步加重病人进食减少<sup>[8]</sup>。

##### (二)消耗增多

引起胰腺癌病人能量代谢亢进、分解代谢增加的原因及机制复杂多样,主要包括肿瘤高代谢特质、炎症反应、其他细胞因子和神经内分泌途径。

1. 肿瘤高代谢特质:胰腺癌肿瘤微环境中间质成分含量高,肿瘤细胞处于乏营养和缺氧状态,为满足其高度增殖的能量需求,通过多种途径影响周围星状细胞等间质细胞,促进丙氨酸释放;同时肿瘤细胞通过巨胞饮作用摄入肿瘤微环境中的营养成分以满足自身代谢需要<sup>[9]</sup>。此外,胰腺癌细胞具很高葡萄糖摄取率,通过有氧糖酵解(即Warburg效应)提供能量,其供能效率仅为有氧氧化的1/18,大量的酵解产物用于满足自身增殖所需的合成代谢,酵解过程产生的乳酸还可以释放至肿瘤微环境中,促进邻近癌细胞增殖,导致胰腺癌进展迅速,从而形成恶性循环,促进恶病质的发生及发展<sup>[9-10]</sup>。然而,即使在严重恶病质病人中,肿瘤组织负荷常<1%机体质量,这表明肿瘤对机体代谢的影响超过肿瘤本身的代谢消耗<sup>[3]</sup>。

2. 炎症反应:由于局部及全身的炎症反应,TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6等炎症因子分泌增加,这不仅可以激活脂肪动员关键酶,直接促进脂肪组织消耗,还可通过多种途径引起机体发生胰岛素抵抗或糖尿病,导致葡萄糖利用障碍,加速脂肪动员,促进恶病质进展<sup>[3]</sup>。Sah等<sup>[11]</sup>的回顾性研究结果显示:胰

腺癌确诊前 18~30 个月,病人可出现高血糖症状;确诊前 6~18 个月,病人体质量、血脂水平及脂肪组织显著降低。尽管胰腺癌恶病质病人脂肪组织的消耗出现较早,但其显著特征为骨骼肌组织的消耗<sup>[3]</sup>。已有的研究结果显示:TNF- $\alpha$  协同 IL-6 可激活 JAK-STAT 通路以及 NF- $\kappa$ B 通路,下游信号通路的激活,可促进骨骼肌细胞蛋白降解<sup>[4,8]</sup>。此过程多发生于胰腺癌确诊前 6 个月<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$  在恶病质病人中的作用已经得到广泛验证,但 IL-6 水平与恶病质进展关系在不同研究中得出的结论仍有差异<sup>[12]</sup>。Ramsey 等<sup>[13]</sup>的研究结果显示:IL-6 可促进胰腺癌进展,而与病人恶病质的发生没有显著关系。

与晚期胰腺癌不同,胰腺癌术后发生恶病质病人血清中的炎症因子水平显著下降<sup>[14]</sup>。此类病人恶病质的发生可能与术后胰腺内分泌功能缺陷导致胰岛素分泌减少、外分泌功能缺陷导致脂肪泻及化疗引起恶心、厌食等因素有关<sup>[4,15]</sup>。此外,化疗亦可通过激活 NF- $\kappa$ B 通路,促进骨骼肌消耗<sup>[4]</sup>。已有的研究结果显示:在接受奥沙利铂+伊立替康+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙化疗方案(FOLFIRINOX)的晚期胰腺癌病人中,约 64% 发生骨骼肌消耗<sup>[16]</sup>。Griffin 等<sup>[17]</sup>的研究结果显示:行新辅助化疗的胰腺癌病人中,约 50% 发生肌少症,而且化疗期间骨骼肌消耗与不良预后显著相关。

3. 其他细胞因子:除上述炎症因子外,Activin A、myostatin 及锌转运蛋白 ZIP4 等在恶病质的进展中也有重要作用<sup>[18-20]</sup>。Activin A 为转化生长因子  $\beta$  超家族的成员。既往的研究结果显示:Activin A 可能是癌症病人骨骼肌萎缩的关键驱动因子;癌症恶病质病人循环中 Activin A 含量升高,其可通过作用于激活素 II B 型受体(Activin type II B receptor, ActR II B)使骨骼肌细胞萎缩基因程序性激活,促进恶病质进展<sup>[18]</sup>。myostatin 同为转化生长因子  $\beta$  超家族的成员,主要由骨骼肌细胞分泌,通过自分泌或旁分泌的方式作用于骨骼肌细胞表面 ActR II B,抑制骨骼肌生长<sup>[3]</sup>。动物实验结果显示:myostatin 基因的过表达可加速骨骼肌萎缩,抑制 myostatin 会增加肌肉质量<sup>[19]</sup>。ZIP4 亦能够促进骨骼肌萎缩,在癌症恶病质进展中发挥重要作用。Yang 等<sup>[20]</sup>的研究结果显示:ZIP4 可促进含有 HSP70 及 HSP90 胞外囊泡的释放,加速胰腺癌小鼠骨骼肌的消耗及恶病质进展。此外,部分肿瘤衍生因子在胰腺癌恶病质进展过程中也具有重要作用,主要有脂肪动员因

子(lipid mobilizing factor, LMF)和蛋白水解诱导因子(proteolysis-inducing factor, PIF)。LMF 不仅可以促进脂肪细胞线粒体内解偶联蛋白表达,使氧化磷酸化解偶联,减小能量利用率,同时还可以增加脂肪细胞对儿茶酚胺类激素的敏感性,促进脂肪动员<sup>[4,8]</sup>。80% 癌症恶病质病人的尿液中可以检测到 PIF,其在加速骨骼肌降解的过程中占有重要地位。已有的研究结果显示:PIF 不仅可以通过激活 NF- $\kappa$ B 通路,促进骨骼肌蛋白质降解,还可通过激活依赖双链 RNA 的蛋白激酶,抑制蛋白质合成<sup>[4]</sup>。

4. 神经内分泌途径:癌症恶病质进展是多因素共同作用结果,与多条神经内分泌途径改变有关。晚期癌痛可激活机体应激反应,引起糖皮质激素分泌增多,虽然可部分缓解癌痛、减轻机体炎症状况,但糖皮质激素水平的持续升高,可促进骨骼肌蛋白分解代谢并引起胰岛素抵抗,进而加速恶病质进展<sup>[3,8]</sup>。同时,由于阿片类药物在晚期癌痛病人的应用,下丘脑-垂体-性腺轴被选择性抑制,可导致睾酮分泌减少,继而增加肌肉生长抑制素(myostatin)的表达量,激活下游信号通路,导致骨骼肌萎缩<sup>[3,12]</sup>。Burney 等<sup>[21]</sup>的研究结果显示:癌症恶病质病人体内睾酮水平明显低于无恶病质癌症病人,同时提示睾酮替代治疗可能会使癌症恶病质病人获益。

## 二、胰腺癌病人组织消耗的诊断

胰腺癌病人持续性肌肉、脂肪组织消耗引起恶病质可分为恶病质前期、恶病质期和难治期。恶病质前期病人已出现厌食、高代谢等临床症状而体质量尚未下降;恶病质期病人出现组织消耗症状,体质量不同程度下降;难治期病人恶病质状态持续进展,仅可对症支持治疗缓解症状<sup>[22-23]</sup>。因此,笔者认为:早期对胰腺癌恶病质进行筛查诊断有助于病人的早期识别与及时干预,可减少难治期病人比例或延缓难治期状态发生时间,提高病人对新辅助化疗或手术的耐受力,改善病人预后。目前,对于胰腺癌病人组织消耗及恶病质的筛查及诊断方法主要包括体质评估、骨骼肌测量及血清学指标检测。

### (一) 体质评估

目前有多种体质评估量表,如病人主观整体评估、营养风险筛查 2002 等<sup>[24]</sup>。通过评估量表,可以快速全面地了解病人营养状态,指导下一步诊断与治疗方案的选择,但其主观性强、影响因素多、且难以准确评估脂肪及骨骼肌等身体成分的相对含量,临床应用价值有限。临床常结合体质量减轻与



BMI 量化恶病质病人筛查标准:在非刻意减轻体质量的情况下,6 个月内病人人体质量下降 $>5\%$ ,消瘦病人( $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ )体质量下降 $>2\%$ ,或在确定发生肌少症的情况下体质量下降 $>2\%$ ,即可诊断恶病质<sup>[22]</sup>。尽管该标准得到广泛应用,且已经获得多中心、大样本临床研究证实,但仅靠体质量的减轻仍不能有效筛查出恶病质前期以及肥胖状态下的恶病质病人,尤其是在肥胖症病人中,高体质量及高脂肪含量使病人体内存在的组织消耗更易被忽视<sup>[22]</sup>。已有的研究结果显示:约 40% 的超重或肥胖症病人存在持续性骨骼肌消耗,这是导致胰腺癌病人预后差的独立危险因素<sup>[8,25]</sup>。因此,仅依靠体质量或 BMI 评估病人恶病质状态仍有很大局限性。

### (二) 骨骼肌测量

为解决体质评估存在的局限性,越来越多的研究注重于通过测量机体骨骼肌含量预测病人的营养状态,这可能优化胰腺癌恶病质的评估方案。主要测量方法包括上臂围测量、生物电阻抗法、双能 X 线吸收法等物理测量方法及 CT、MRI 检查等影像学测量方法。物理测量方便易行、价格低廉,适合大范围人群的筛查及病人身体状况的长期监测<sup>[24,26]</sup>。CT 及 MRI 检查等影像学检查可量化评估恶病质病人肌肉组织的含量和体脂分布,在恶病质的诊断中占有重要地位。Mourtzakakis 等<sup>[27]</sup>的研究结果显示:第 3 腰椎水平骨骼肌的横截面积与全身骨骼肌的质量显著相关。因此,通常选用第 3 腰椎水平肌肉的横截面积推算机体的骨骼肌含量,男性病人 $< 55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 、女性病人 $< 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 即代表病人存在骨骼肌消耗<sup>[22]</sup>。

### (三) 血清学指标检测

目前尚无明确的血清标志物预测癌症恶病质。常用检测指标包括 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、C 反应蛋白等炎症因子,其中 C 反应蛋白作为机体急性时相炎症反应的主要蛋白质受到广泛关注<sup>[7,12]</sup>。其他细胞因子及激素水平的变化,如睾酮、糖皮质激素、PIF、LMF 等,也可不同程度地反映癌症恶病质的进展状态<sup>[12]</sup>。Activin A 及 myostatin 这两种反映骨骼肌消耗的标志物受到广泛研究。已有的研究结果显示:癌症恶病质病人循环系统内 Activin A 的分泌水平升高,可促进胰腺癌及癌症恶病质的进展,并与癌症病人预后不良相关<sup>[18]</sup>。myostatin 虽然可以促进骨骼肌萎缩,但循环系统内 myostatin 与癌症恶病质进展之间的关系仍不明确。已有的研究结果显示:

虽然在癌症恶病质模型中骨骼肌细胞内 myostatin 的表达水平升高,但多数情况下循环系统内 myostatin 的分泌水平没有相应升高<sup>[12]</sup>。这可能导致 myostatin 对于癌症恶病质的诊断效能不及 Activin A。笔者认为:上述细胞因子以不同的机制参与胰腺癌恶病质发生,可反映机体恶病质发展状态,但仍缺乏大样本临床数据确定其诊断价值。临床需结合不同诊断标志物综合判断,或结合其他检查方法综合评估。

### 三、胰腺癌病人组织消耗的治疗

胰腺癌组织消耗引起恶病质和肌少症的发病机制复杂,治疗模式多样。目前尚无标准的治疗指南,临床常用的治疗方法包括病因治疗、改善病人厌食症状、减轻机体炎症反应与肌肉消耗、靶向药物治疗等。

#### (一) 病因治疗

进食减少是导致胰腺癌病人恶病质发生、发展的重要原因。因此,保证病人正常饮食在恶病质治疗过程中至关重要。解除消化道梗阻及恢复病人食欲是这一治疗方法的关键措施。根治性手术切除不仅可以去除病因,还可解除胰腺癌引起的消化道梗阻;而对于失去手术机会的病人,姑息性胃肠短路手术也可改善病人消化道梗阻症状,保证病人饮食,改善病人生命质量。对于厌食病人,通常采用食欲刺激剂改善病人症状。皮质类固醇激素不仅可改善病人厌食症状,还可减轻机体的炎症及应激反应,但鉴于其长期应用不良反应大,仅适用于短期对症治疗<sup>[8]</sup>。孕酮亦可刺激大脑产生食欲,促进体质量增加,临床常应用其类似物甲地孕酮或甲羟孕酮。但已有的研究结果显示:孕酮引起的体质量增加主要来自脂肪组织,病人生命质量和生存时间并未明显改善<sup>[8,23,28]</sup>。其他刺激食欲的靶向药物也有不同程度的研究,有望改善胰腺癌恶病质的预后,如生长激素释放肽及其类似物。生长激素释放肽是目前已知的唯一一种由外周器官产生的食欲刺激剂,不仅可以增强大脑对饥饿信号的敏感程度以促进病人食欲,还可以诱导生长激素的释放,抑制骨骼肌的负代谢平衡。阿拉莫林是生长激素释放肽的类似物,多项临床研究结果显示:其可以有效减缓癌症恶病质进展<sup>[4,29-30]</sup>。然而,目前尚无阿拉莫林治疗胰腺癌恶病质的相关研究,其临床价值有待进一步探索。

#### (二) 加强营养支持

保证病人的营养供给是延缓恶病质进展的另一重要措施。对于存在严重组织消耗而日常进食不能满足机体营养需求的胰腺癌病人,应给予营养支持。营养支持方案首选经口补充营养剂,但恶病质病人通常存在厌食、早饱等问题,依从性较差<sup>[4]</sup>。若病人存在十二指肠梗阻且不能通过手术治疗解除梗阻,可以通过鼻肠管进行肠内营养支持,或采用全肠外营养支持。营养支持除满足病人日常所需热量及必需营养成分外,补充 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸及左旋肉碱亦十分重要。有研究结果显示:应用左旋肉碱可以增加胰腺癌病人的BMI及提高总体生存率,补充 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸也有助于缓解病人人体质量下降,降低营养不良风险<sup>[23,31-32]</sup>。另外,补充营养时,针对胰腺外分泌功能不全的病人行胰酶替代疗法,有助于减轻脂肪泻,提高营养状态<sup>[15,33]</sup>。

### (三)减轻炎症反应

局部及全身的炎症反应是胰腺癌及癌症恶病质进展过程中的驱动因素。因此,抗炎治疗在减轻病人组织消耗、改善病人预后方面具有重要作用。阿司匹林、布洛芬等非甾体类抗炎药已常规用于临床。由于消化道出血风险小,塞来昔布等COX-2抑制剂应用更加广泛<sup>[34]</sup>。靶向药物的研究进展可能更有针对性阻断胰腺癌恶病质的发生及发展通路。由于TNF- $\alpha$ 在恶病质的发病机制中具有重要作用,故其合成抑制剂沙利度胺广泛受到关注。Gordon等<sup>[35]</sup>的随机对照试验结果显示:沙利度胺可有效减缓胰腺癌恶病质病人人体质量下降,同时,尽管沙利度胺对胰腺癌恶病质病人预后的影响与安慰剂无明显差异,但其中位生存时间呈延长趋势。除沙利度胺外,TNF- $\alpha$ 的单克隆抗体(英夫利昔单抗克隆抗体)、IL-6的单克隆抗体(司妥昔单抗克隆抗体)、IL-6受体的单克隆抗体(托珠单抗克隆抗体)等炎症因子的靶向阻滞剂也有较多研究,有望减缓病人恶病质进展,改善病人长期预后<sup>[36-37]</sup>。

### (四)减少肌肉消耗

保持充足体力活动不仅能够维持病人肌肉的质量及功能,而且还可以增加胰岛素敏感性、降低机体的炎症水平,从而减缓病人恶病质的进展,增加病人对手术治疗以及后期放化疗的耐受性,除日常活动外,还可以针对性的进行抗阻力运动或有氧运动<sup>[4]</sup>。加强锻炼对改善病人生命质量及预后积极作用,但相关研究较少,仍缺乏高级别循证医学证据<sup>[4,23]</sup>。另外,针对抑制肌肉消耗的靶向药物

也有不同程度的研究。LY2495655是myostatin的单克隆抗体。虽然在Golan等<sup>[38]</sup>的临床研究中发现其并未改善胰腺癌恶病质病人的肌肉质量及总体生存时间,但其对于体质量下降<5%的病人效果较好。这说明其预防肌肉萎缩可能更有效。另外,由于myostatin仅为ActR II B的配体之一,故仅阻断myostatin后未能抑制ActR II B的激活,恶病质病人体内高Activin A分泌水平仍可激活下游通路,导致癌症恶病质进展。因此,针对ActR II B靶向药物的研究可能会取得较好结果。Bimagrubicin是ActR II B的单克隆抗体,已有的研究结果显示:其可有效增加老年肌少症病人骨骼肌含量,降低体脂率,安全性及耐受性均较好<sup>[39-40]</sup>。但目前尚无其治疗癌症恶病质的相关临床研究。

### 四、结语

胰腺癌恶病质、肌少症等组织消耗性并发症可增加手术风险和术后并发症发生率,影响病人生命质量与长期预后,应引起临床医师重视。恶病质的发生是多因素、多途径共同作用的结果,对其病因和发病机制的深入研究有助于病人的早期识别与及时干预,但目前对其发生机制的认识仍不全面,需进一步研究探索。笔者认为:围术期应常规对胰腺癌病人进行营养筛查,高危病人应进一步行血清学及肌肉、脂肪组织含量分析,给予病人积极干预,改善病人营养状态,同时配合肌肉锻炼等物理治疗手段,增加病人对手术及放化疗的耐受性,减少并发症的发生,提高病人生命质量,改善预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Grossberg AJ, Chu LC, Deig CR, et al. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(5): 375-403. DOI:10.3322/caac.21626.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21590.
- [3] Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways[J]. Cell Metab, 2012, 16(2): 153-166. DOI:10.1016/j.cmet.2012.06.011.
- [4] Poulika KA, Sarantis P, Antoniadou D, et al. Pancreatic cancer and cachexia-metabolic mechanisms and novel insights[J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1543. DOI: 10.3390/nu12061543.
- [5] Pausch T, Hartwig W, Hinz U, et al. Cachexia but not obesity worsens the postoperative outcome after pancreatoduodenectomy in pancreatic cancer[J]. Surgery, 2012,

- 152(3 Suppl 1):S81-88. DOI:10.1016/j.surg.2012.05.028.
- [6] Choi MH, Yoon SB, Lee K, et al. Preoperative sarcopenia and post-operative accelerated muscle loss negatively impact survival after resection of pancreatic cancer[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(2): 326-334. DOI: 10.1002/jcsm.12274.
- [7] Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V, et al. Cancer cachexia: diagnosis, assessment, and treatment[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 127: 91-104. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.006.
- [8] Tan CR, Yaffee PM, Jamil LH, et al. Pancreatic cancer cachexia: a review of mechanisms and therapeutics[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 88. DOI: 10.3389/fphys.2014.00088.
- [9] Halbrook CJ, Lyssiotis CA. Employing metabolism to improve the diagnosis and treatment of pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 5-19. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.12.006.
- [10] Biancur DE, Kimmelman AC. The plasticity of pancreatic cancer metabolism in tumor progression and therapeutic resistance[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1870(1): 67-75. DOI: 10.1016/j.bbcan.2018.04.011.
- [11] Sah RP, Sharma A, Nagpal S, et al. Phases of metabolic and soft tissue changes in months preceding a diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): 1742-1752. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.039.
- [12] Loumaye A, Thissen JP. Biomarkers of cancer cachexia[J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(18): 1281-1288. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.011.
- [13] Ramsey ML, Talbert E, Ahn D, et al. Circulating interleukin-6 is associated with disease progression, but not cachexia in pancreatic cancer[J]. *Pancreatol*, 2019, 19(1): 80-87. DOI: 10.1016/j.pan.2018.11.002.
- [14] Talbert EE, Lewis HL, Farren MR, et al. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is associated with cachexia in treatment-naïve pancreatic cancer patients[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(2): 358-368. DOI: 10.1002/jcsm.12251.
- [15] Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer[J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 183. DOI: 10.3390/nu9030183.
- [16] Kays JK, Shahda S, Stanley M, et al. Three cachexia phenotypes and the impact of fat-only loss on survival in FOLFIRINOX therapy for pancreatic cancer[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(4): 673-684. DOI: 10.1002/jcsm.12307.
- [17] Griffin OM, Duggan SN, Ryan R, et al. Characterising the impact of body composition change during neoadjuvant chemotherapy for pancreatic cancer[J]. *Pancreatol*, 2019, 19(6): 850-857. DOI: 10.1016/j.pan.2019.07.039.
- [18] Togashi Y, Kogita A, Sakamoto H, et al. Activin signal promotes cancer progression and is involved in cachexia in a subset of pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt B): 819-827. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.037.
- [19] Bogdanovich S, Krag TO, Barton ER, et al. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade [J]. *Nature*, 2002, 420(6914): 418-421. DOI: 10.1038/nature01154.
- [20] Yang J, Zhang Z, Zhang Y, et al. ZIP4 promotes muscle wasting and cachexia in mice with orthotopic pancreatic tumors by stimulating RAB27B-regulated release of extracellular vesicles from cancer cells[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(3): 722-734.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.026.
- [21] Burney BO, Hayes TG, Smiechowska J, et al. Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5): E700-709. DOI: 10.1210/jc.2011-2387.
- [22] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 489-495. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
- [23] Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21): 2438-2453. DOI: 10.1200/JCO.20.00611.
- [24] Miller J, Wells L, Nwulu U, et al. Validated screening tools for the assessment of cachexia, sarcopenia, and malnutrition: a systematic review[J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 108(6): 1196-1208. DOI: 10.1093/ajcn/nqy244.
- [25] Tan BH, Birdsall LA, Martin L, et al. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(22): 6973-6979. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1525.
- [26] Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, et al. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia[J]. *Proc Nutr Soc*, 2015, 74(4): 355-366. DOI: 10.1017/S0029665115000129.
- [27] Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2008, 33(5): 997-1006. DOI: 10.1139/H08-075.
- [28] Ruiz-García V, López-Briz E, Carbonell-Sanchis R, et al. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. A systematic review[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(3): 444-452. DOI: 10.1002/jcsm.12292.
- [29] Yanagi S, Sato T, Kangawa K, et al. The homeostatic force of ghrelin[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4): 786-804. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.02.008.
- [30] 郭东霖, 侯恩存, 覃凤飞, 等. 从生长激素释放肽到阿拉莫林: 癌症恶液质的治疗进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(11): 1043-1047.
- [31] Mochamat, Cuhls H, Marinova M, et al. A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European palliative care research centre cachexia project[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(1): 25-39. DOI: 10.1002/jcsm.12127.
- [32] Garcia JM, Shamliyan TA. Omega-3 fatty acids in patients with anorexia-cachexia syndrome associated with malignancy and its treatments[J]. *Am J Med*, 2017, 130(10): 1151-1155. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.03.066.
- [33] Danai LV, Babic A, Rosenthal MH, et al. Altered exocrine function can drive adipose wasting in early pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2018, 558(7711): 600-604. DOI: 10.1038/s41586-018-0235-7.
- [34] Solheim TS, Fearon KC, Blum D, et al. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review[J]. *Acta Oncol*, 2013, 52(1): 6-17. DOI: 10.3109/0284186X.2012.724536.
- [35] Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial[J]. *Gut*, 2005, 54(4): 540-545. DOI: 10.1136/



- gut.2004.047563.
- [36] Patsalos O, Dalton B, Himmerich H. Effects of IL-6 signaling pathway inhibition on weight and BMI: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17):6290. DOI:10.3390/ijms21176290.
- [37] Ando K, Takahashi F, Motojima S, et al. Possible role for tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, in treating cancer cachexia[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(6):e69-72. DOI:10.1200/JCO.2012.44.2020.
- [38] Golan T, Geva R, Richards D, et al. LY2495655, an antimitotic antibody, in pancreatic cancer: a randomized, phase 2 trial[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9(5):871-879. DOI:10.1002/jcsm.12331.
- [39] Rooks D, Swan T, Goswami B, et al. Bimagrumab vs optimized standard of care for treatment of sarcopenia in community-dwelling older adults: a randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(10):e2020836. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.20836.
- [40] Rooks D, Petricoul O, Praestgaard J, et al. Safety and pharmacokinetics of bimagrumab in healthy older and obese adults with body composition changes in the older cohort[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2020, 11(6):1525-1534. DOI:10.1002/jcsm.12639.

## 读者·作者·编者

### 本刊可直接使用英文缩写词的常用词汇

本刊将允许作者对下列比较熟悉的常用词汇直接使用英文缩写词,即在论文中第1次出现时,可以不标注中文全称。

4G	第4代移动通信技术	EUS	内镜超声	MRI	磁共振成像
5G	第5代移动通信技术	Fluorescence	异硫氰酸荧光素	MODS	多器官功能障碍综合征
AFP	甲胎蛋白	GAPDH	3-磷酸甘油醛脱氢酶	MTT	四甲基偶氮唑蓝
Alb	白蛋白	GGT	$\gamma$ -谷氨酰转移酶	NK 细胞	自然杀伤细胞
ALP	碱性磷酸酶	HAV	甲型肝炎病毒	OR	优势比
ALT	丙氨酸氨基转移酶	Hb	血红蛋白	PaCO <sub>2</sub>	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBV	乙型肝炎病毒	PaO <sub>2</sub>	动脉血氧分压
AMP	腺苷一磷酸	HBeAg	乙型肝炎 e 抗原	PBS	磷酸盐缓冲液
ADP	腺苷二磷酸	HBsAg	乙型肝炎表面抗原	PCR	聚合酶链反应
ATP	腺苷三磷酸	HCV	丙型肝炎病毒	PET	正电子发射断层显像术
ARDS	急性呼吸窘迫综合征	HE	苏木素-伊红	PLT	血小板
$\beta$ -actin	$\beta$ -肌动蛋白	HEV	戊型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BMI	体质量指数	HIFU	高强度聚焦超声	PTC	经皮肝穿刺胆道造影
BUN	血尿素氮	HR	风险比	PTCD	经皮经肝胆管引流
CEA	癌胚抗原	IBil	间接胆红素	RBC	红细胞
CI	可信区间	ICG R15	吲哚菁绿 15 min 滞留率	RFA	射频消融术
Cr	肌酐	ICU	重症监护室	RR	相对危险度
CT	X 线计算机体层摄影术	IFN	干扰素	RT-PCR	逆转录-聚合酶链反应
DAB	二氨基联苯胺	Ig	免疫球蛋白	TACE	经导管动脉化疗栓塞术
DAPI	4,6-二脒基-2-苯基吲哚二盐酸	IL	白细胞介素	TBil	总胆红素
DBil	直接胆红素	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体	TC	总胆固醇
DMSO	二甲基亚砷	抗-HBe	乙型肝炎 e 抗体	TG	甘油三酯
DSA	数字减影血管造影术	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体	TGF	转化生长因子
ECM	细胞外基质	LC	腹腔镜胆囊切除术	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附试验	LDH	乳酸脱氢酶	TP	总蛋白
ERCP	内镜逆行胰胆管造影	MMPs	基质金属蛋白酶	WBC	白细胞
		MRCP	磁共振胰胆管成像	VEGF	血管内皮生长因子