

·指南解读·

欧洲临床营养与代谢协会肿瘤病人营养治疗实践指南解读

张知格 谈善军 吴国豪

复旦大学附属中山医院普通外科 上海市临床营养研究中心, 上海 200032

通信作者: 吴国豪, Email: prowugh@163.com

【摘要】 欧洲临床营养与代谢协会(ESPEN)于2021年3月15日在线发布最新版ESPEN肿瘤病人营养治疗实践指南。该指南从临床实用性出发,对ESPEN 2017年发布的肿瘤病人营养治疗指南进行缩减,包括肿瘤病人营养治疗的总体原则和特殊类型肿瘤病人的个体化营养治疗,总计43条推荐(内容无变化),并添加流程图,更便于临床医师、营养师及护士等在临床实践中使用。

【关键词】 肿瘤; 营养治疗; 疗效; 指南; 解读

基金项目: 国家自然科学基金(81900484); 中国博士后科学基金(2019M661370, 2020T130111); 上海市青年科技英才扬帆计划(18YF1404700); 上海市自然科学基金(19ZR1409100)

Interpretation of European Society for Clinical Nutrition and Metabolism practical guideline on clinical nutrition in cancer

Zhang Zhige, Tan Shanjun, Wu Guohao

Department of General Surgery, Shanghai Clinical Nutrition Research Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Wu Guohao, Email: prowugh@163.com

【Abstract】 The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) online released the latest practical guideline on clinical nutrition in cancer on 15th March, 2021. The new practical guideline is shortened from the ESPEN guideline on nutrition in cancer patients in 2017 for easier use in clinical practice and provides 43 recommendations (without changes compared with the previous guidelines), combined with the diagnosis and treatment flow diagram, on general principles of nutritional therapy for cancer patients and individualized nutritional therapy strategies. Therefore, this new practical guideline is a practical tool for all professionals including physicians, dietitians, nutritionists and nurses in clinical practices.

【Key words】 Neoplasms; Nutritional therapy; Efficacy; Guideline; Interpretation

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81900484); China Postdoctoral Science Foundation (2019M661370, 2020T130111); Shanghai Sailing Program (18YF1404700); Municipal Natural Science Foundation of Shanghai (19ZR1409100)

肿瘤是全世界位列第2位的主要致死疾病。肿瘤、抗肿瘤药物及手术治疗等多种因素共同导致肿瘤病人营养不良高发,对生命质量与治疗不良反应影响巨大。10%~20%肿瘤病人死于营养不良而

非肿瘤,营养治疗在肿瘤综合治疗中至关重要。肿瘤诊断明确就应评估病人营养状况并在开展抗肿瘤治疗同时给予营养治疗。然而目前在全世界临床实践过程中,肿瘤相关营养不良并未受到足够重

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211110-00555

收稿日期 2021-11-10

引用本文: 张知格, 谈善军, 吴国豪. 欧洲临床营养与代谢协会肿瘤病人营养治疗实践指南解读[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(12): 1259-1271. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211110-00555.



视与妥善治疗。

欧洲临床营养与代谢协会(ESPEN)于2021年3月15日在线发布2021版ESPEN肿瘤病人营养治疗实践指南(图1)。该指南从临床实用性出发,对ESPEN 2017年发布的肿瘤病人营养治疗指南进行缩减,包括肿瘤病人营养治疗的总体原则和特殊类型肿瘤病人的个体化营养治疗,总计43条推荐(内容无变化),并添加流程图,以利于临床医师、营养师及护士等在临床实践中使用。

一、总体原则

(一)筛查与评估(图2)

推荐1:为早期发现营养失衡,推荐从肿瘤确诊时就常规评估病人的营养摄入量、体质量变化与BMI,并依据病情反复评估。(推荐强度:强,证据水平:极低,强烈同意)

推荐2:建议对营养筛查有异常的病人进行营养摄入量、营养相关症状、肌肉质量、体格检查及全身炎症反应进行客观定量评估。(推荐强度:强,证据水平:极低,同意)

(二)能量与底物需求(图2)

推荐3:肿瘤病人的总能量消耗(total energy expenditure, TEE)若无法个体化测量,推荐其与健康人相似,通常为25~30 kcal/kg。(推荐强度:强,

证据水平:低,同意)

评价:病人的能量需求由静息能量消耗(resting energy expenditure, REE)、体力活动及食物特殊动力作用构成。众所周知,摄食量不足可导致慢性营养不良,每天膳食必须满足病人能量需求以维持稳定营养状态。有研究结果显示:与非肿瘤对照组比较,肿瘤病人的REE差异巨大^[1]。另一项大型临床研究结果显示:近50%的肿瘤病人存在体质量下降,与对照组比较,处于高代谢状态^[2]。此外,47%新确诊肿瘤病人处于高代谢状态,每千克瘦体质量REE的实测与预期比值更高。然而,即使多数肿瘤病人REE升高,由于进展期肿瘤病人每天体育锻炼减少,其TEE低于正常人预期值。综上,TEE可通过REE和体力活动标准值公式估计,也可假设肿瘤病人TEE接近正常人并以此进行营养治疗。

推荐4:推荐每天蛋白质摄入量应>1 g/kg,有条件者应>1.5 g/kg。(推荐强度:强,证据水平:中等,强烈同意)

评价:不少研究发现肿瘤病人肌肉蛋白合成能力并未下降,对饮食中添加氨基酸有反应,且比年轻力壮的个体需要更多的氨基酸或蛋白质^[3]。但有关肿瘤病人蛋白质营养质量的研究则很少,尚需

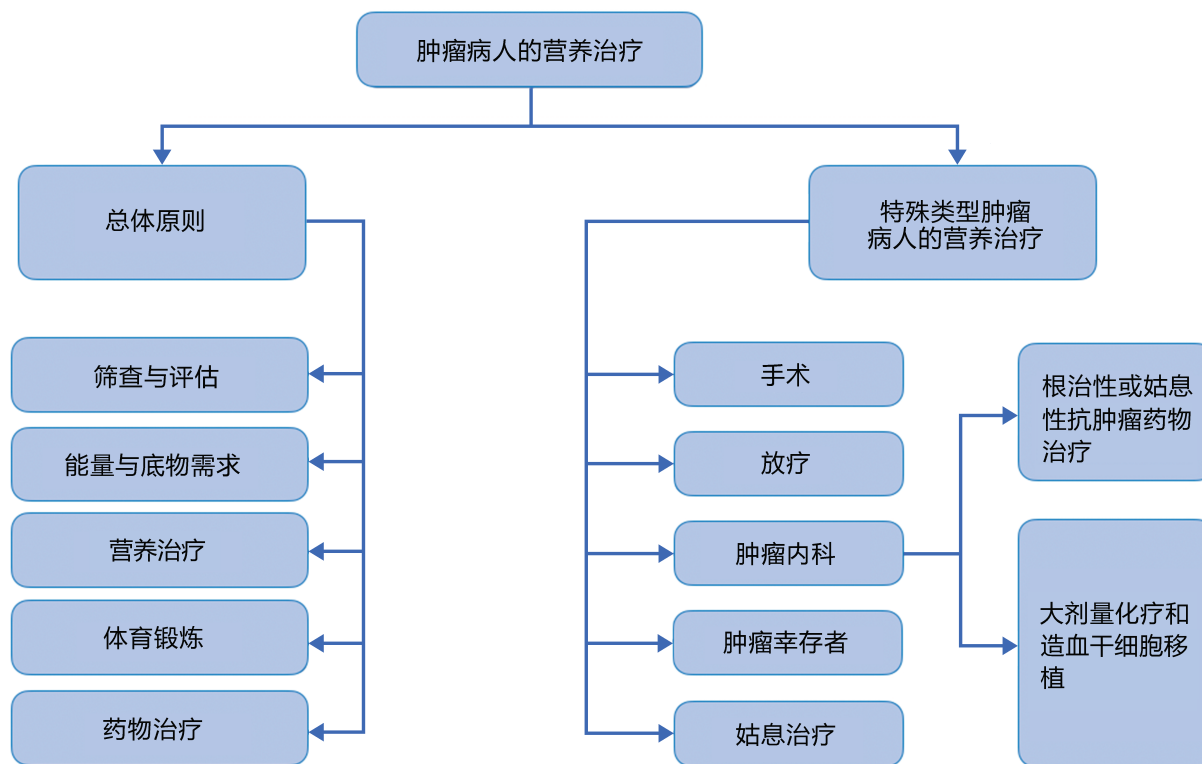


图1 欧洲临床营养与代谢协会肿瘤病人营养治疗实践指南概要

Figure 1 Outline of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism practical guideline on clinical nutrition in cancer

更多证据。

推荐 5:推荐维生素与矿物质的供给量大约等于每天营养推荐量,若没有特殊情况不建议使用高剂量微量营养素。(推荐强度:强,证据水平:低,强烈同意)

评价:约有 50% 的肿瘤病人在使用补充或替代性药物,其中维生素补充剂占很大一部分。维生素 D 缺乏与肿瘤发生率相关,但一项 Meta 分析纳入 40 篇随机对照研究(randomized controlled trial, RCT),其结果显示:无论是否添加钙、维生素 D 补充剂都无法显著降低(>15%)社区人群中骨性或非骨性并发症发生率^[4]。其他 Meta 分析也得出类似结论。一项 RCT 研究结果显示:14 641 位美国医师每天服用 400 IU 维生素 E 和 500 mg 维生素 C,平均服用时间为 10 年,发现肿瘤发生率无明显改变^[5]。长期补充维生素 E(400 IU/d)或硒(200 μg 硒代蛋氨酸)对前列腺癌发生率无益处^[6]。

推荐 6:对体质量下降并存在胰岛素抵抗的病人,推荐增加脂肪在能量供给中所占比例,以增加饮食的能量密度并降低葡萄糖负荷量。(推荐强度:强,证据水平:低,同意)

评价:存在胰岛素抵抗的病人肌肉细胞葡萄糖摄取与氧化功能受损,然而其脂肪利用率常保持正常或升高。脂肪是肿瘤病人可有效动员并利用的

能量来源,因此通过提高脂肪与碳水化合物摄入比例可使病人获益。与健康人比较,体质量稳定和体质量下降肿瘤病人的脂肪乳剂代谢清除率升高。此外,在肠外营养中使用脂肪替代葡萄糖也有助于降低高血糖相关感染风险,尽管该结果仅在非肿瘤病人中被报道,胰岛素抵抗的肿瘤病人也有相似结果。目前暂无临床研究比较肿瘤病人使用不同种类脂肪乳剂效果的差异,替代性乳剂的作用机制也并未阐明。

(三)营养治疗(图 3)

推荐 7:对能经口进食的营养不良或存在营养不良风险的肿瘤病人,推荐进行营养治疗增加经口饮食,包括给予膳食建议、治疗影响进食的相关症状以及提供口服营养补充(oral nutritional supplements, ONS)。(推荐强度:强,证据水平:中等,同意)

评价:在严重营养不良发生前进行干预是开展营养治疗的最佳时期。膳食建议是营养治疗的第一步,鼓励病人摄入富含脂肪与能量的食物有助于缓解相关症状并建立初步耐受。使用含充足能量与蛋白质的膳食是维持并改善病人营养状态的理想途径,当病人摄食量不足时(如摄入量低于 50% 需求量>1 周或低于 50%~75% 需求量>2 周)则需开展营养治疗。当膳食无法满足营养需求时建议额

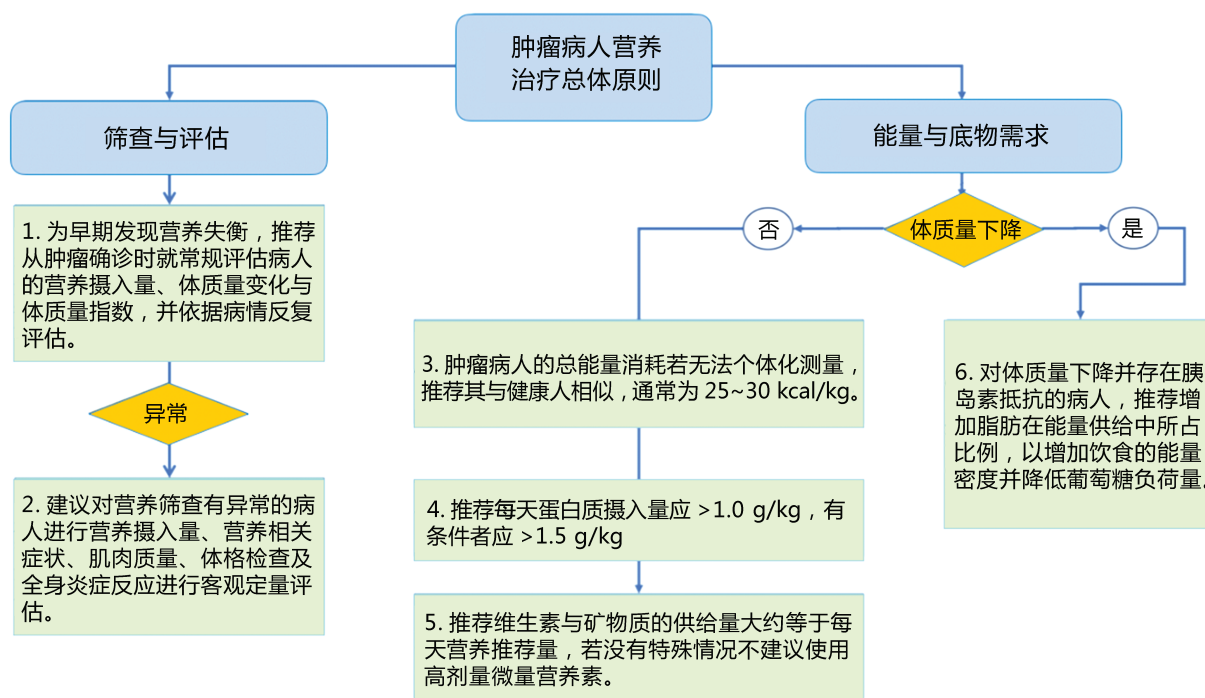


图 2 肿瘤病人营养治疗总体原则:筛查与评估、能量与底物需求

Figure 2 General principles of nutritional therapy for cancer patients: screening and evaluation and requirements of energy and substrate

外使用 ONS 作为补充,若营养咨询和 ONS 均无法满足营养需求,则建议开展肠内营养,仍不能满足者则应使用肠外营养补充。有研究结果显示:使用营养治疗有助于营养不良及存在其风险的肿瘤病人提升体质量与能量摄入,但并不能改善生存率^[7]。此外,营养治疗有助于改善(辅助)放疗病人各方面生命质量^[8]。但其疗效并未在化疗病人中得到证实。

推荐 8:推荐不要使用膳食保健品,这会限制营养不良或营养不良风险病人的能量摄入。(推荐强度:强,证据水平:低,强烈同意)

评价:目前暂未发现任何膳食保健品可治愈肿瘤或预防肿瘤复发,因此不建议使用无临床研究基础,有效性未经证明或存在潜在危害的任何膳食保健品。大多情况下,支持膳食保健品使用的依据来源于民间传言及网上的不可靠信息,而非经同行认可且具有科学依据的文献与确切的证据支持。使用此类膳食存在三大营养素摄取不足及微量营养素缺乏的风险。目前无临床试验发现肿瘤病人可从生酮饮食中获益,由于口味不佳,生酮饮食可导致病人能量摄入不足与体质量下降。一项小型观察性研究与另一项小型随机试验结果显示:尽管化疗病人可较好地耐受禁食,但是缺乏禁食的有效证据^[9-10]。由于禁食时间较长再加上营养不良带来的危险,因此,暂不建议在应用抗肿瘤药物前后及过程中禁食。

推荐 9:营养治疗推荐首选营养咨询和 ONS,若营养咨询和 ONS 无法满足营养需求,使用肠内营养,若肠内营养无法实施或仍不能满足营养需求,则使用肠外营养。(推荐强度:强,证据水平:中等,强烈同意)

评价:若肿瘤病人无法进食或消化吸收食物,营养治疗有助于稳定营养状态。肠内营养有助于稳定口服营养不足或上消化道动力障碍肿瘤病人的营养状况。研究结果显示:放射性肠炎、慢性肠梗阻、短肠综合征、腹膜转移及乳糜胸等小肠功能严重障碍的病人使用肠外营养有助于维持营养状态^[11]。其他研究则发现头颈部肿瘤病人行肠内营养时,与经皮内镜胃造瘘术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)比较,使用鼻胃管的病人并发症发生率更低且治疗成功率更高^[12]。因此,建议在仔细评估经生理途径给予营养的可能性后再选择有创营养补给途径。肿瘤病人与良性疾病病人行肠内营养和肠外营养的适应证、禁忌证、并发症

及检测方式并无区别,每例行营养治疗的病人必须从个体与家庭方面评估其生理和心理的潜在收益,并与治疗风险、可能造成的损伤及其有效性相权衡。通常预期寿命<2 个月的病人行肠外营养的风险将超过其获益。

推荐 10:对经口进食量长期严重下降病人,推荐营养摄入量(经口补充,肠内营养或肠外营养)在数天内缓慢增加,并警惕发生再喂养综合征。(推荐强度:强,证据水平:低,同意)

评价:再喂养综合征的典型病理生理表现为低磷血症,常伴血钠异常、体液失衡、三大营养素代谢改变、硫胺素缺乏、低钾血症与低镁血症等。在营养治疗前及过程中,应每天适当添加 200~300 mg 维生素 B1 及均衡的维生素复合物,关注血钾水平并通过各种途径补充每天所需钾(约 24 mmol/kg)、磷(0.3~0.6 mmol/kg)与镁(约 0.2 mmol/kg 经静脉或 0.4 mmol/kg 经口摄入)元素。

推荐 11:对长期膳食摄入不足和(或)顽固性吸收不良病人,推荐对合适病人进行家庭肠内营养或肠外营养。(推荐强度:强,证据水平:低,强烈同意)

评价:通常仅在病程终末期才考虑终止无法进食病人的营养治疗。若预期寿命超过数周,慢性摄食或吸收功能障碍的进展期肿瘤病人在家行肠内营养或肠外营养也有益。部分肿瘤病人即使不进食也可仅依靠肠外营养生存数月乃至数年,但须注意行家庭肠外营养前必须评估病人的认知与活动功能。

(四)体育锻炼(图 3)

推荐 12:推荐肿瘤病人坚持或增加运动以维持肌肉质量、机体功能及代谢状态。(推荐强度:强,证据水平:高,同意)

评价:病人有意愿且有运动能力,任何阶段肿瘤或疾病进展期病人均可开展安全体育锻炼。体育锻炼包括专人督导或自行在家进行中强度训练(最大心率或有氧能力基线的 50%~75%),每周 3 次,每次 10~60 min。体育锻炼有助于维持并显著改善肿瘤病人的有氧能力、肌力、健康相关生命质量与自信心,同时缓解乏力与焦虑感。建议鼓励病人每天散步以降低失用性肌萎缩发生风险。

推荐 13:推荐在有氧运动的基础上个体化制订抗阻训练以维持肌肉力量和质量。(推荐强度:弱,证据水平:低,强烈同意)

评价:有研究结果显示运动量减少和肿瘤治疗带来的严重不良反应将严重影响肌肉质量,而大部

分肿瘤病人的体育锻炼强度较低。一项系统综述结果显示:与常规治疗比较,有氧运动和阻力训练均有助于改善四肢肌力,阻力训练的效果则可能优于有氧运动^[13]。

(五)药物治疗(图4)

推荐 14:对有厌食的进展期肿瘤病人,推荐短期内(1~3周)使用糖皮质激素以增加食欲,但需警惕肌肉丢失、胰岛素抵抗及感染等不良反应。(推荐强度:弱,证据水平:高,同意)

评价:一项研究非血液性肿瘤病人厌食及体质量下降的系统综述结果显示:仅孕酮及糖皮质激素类药物有充足证据证明其在促进肿瘤病人食欲方面安全有效,而糖皮质激素的抗厌食作用在数周后减弱或消失并伴有肌病与免疫抑制^[14]。胰岛素抵抗是较早出现的代谢性不良反应,骨质疏松则在后期出现。鉴于长期使用导致的不良反应,糖皮质激素更适用于预期寿命较短的病人,尤其是同时存在的疼痛及恶心等症状也可通过此类药物缓解。

推荐 15:对有厌食的进展期肿瘤病人,推荐使用黄体酮以增加食欲,但需注意血栓形成等不良反应。(推荐强度:弱,证据水平:高,同意)

评价:黄体酮类药物(醋酸甲地孕酮或醋酸甲羟孕酮)可促进食欲并增加非瘦组织体质量,但存

在阳痿、阴道出血、血栓形成及死亡风险。

推荐 16:对化疗或存在体质量下降及营养不良风险的进展期肿瘤病人,推荐补充长链 N-3 脂肪酸或鱼油保持或改善食欲、进食量、瘦组织群及体质量。(推荐强度:弱,证据水平:低,强烈同意)

评价:即使部分系统综述的研究结果并不支持使用长链 N-3 脂肪酸治疗肿瘤恶病质病人。最近的 2 篇综述显示:长链脂肪酸有助于改善体质量下降病人的食欲、体质量、术后发病率和生命质量^[15]。放化疗病人应用长链 N-3 脂肪酸的相关研究也得出类似结果。此外,部分研究结果显示:鱼油对化疗相关不良反应如周围神经病变也具有保护作用^[16]。

大部分病人能耐受常规剂量的鱼油和长链 N-3 脂肪酸,偶有轻微的胃肠道反应,而其口感与鱼腥味则可能影响顺应性。最近发现同时使用依鲁替尼时发生的鼻衄可能与鱼油制剂有关,故应避免两者同时使用。

鱼油及长链 N-3 脂肪酸制剂不良反应发生风险较低,未出现严重的安全事故且营养治疗益处多,再加上其潜在的生物学效应,笔者推荐补充长链 N-3 脂肪酸或鱼油。

推荐 17:对主诉有早饱感的病人,在诊断并治疗便秘后,推荐使用促动力药,但需注意甲氧氯普

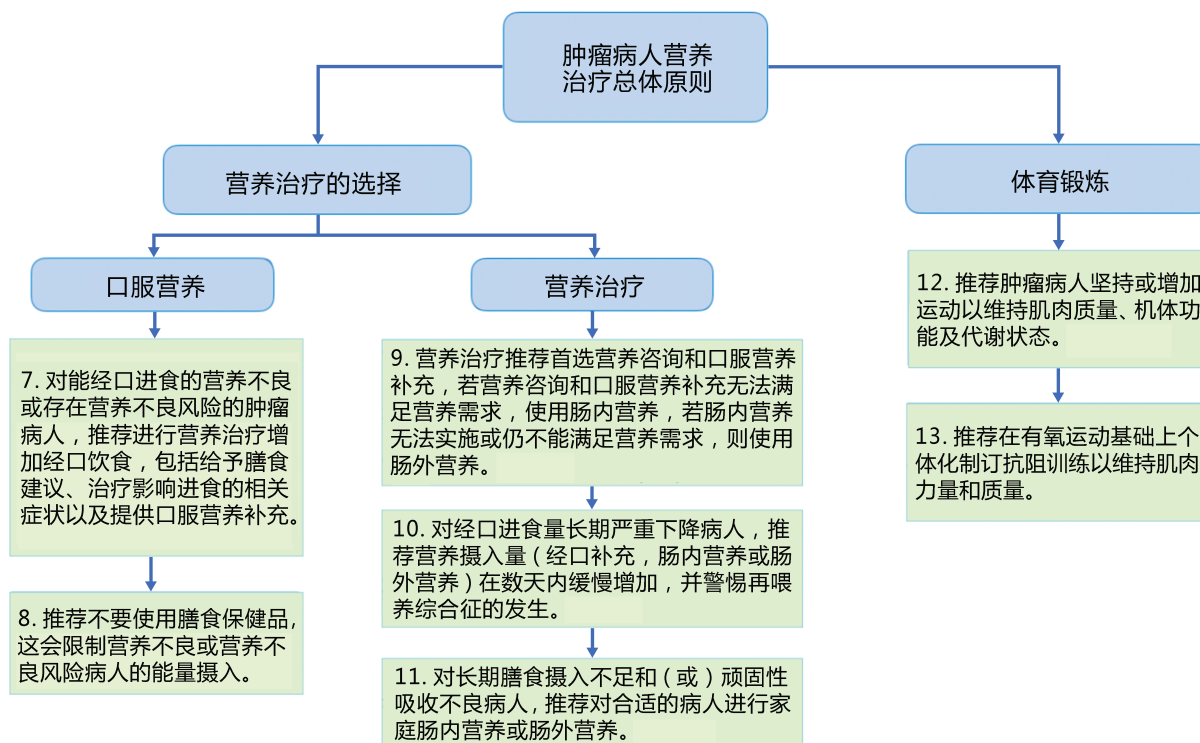


图3 各类肿瘤病人营养治疗总体原则:营养治疗的选择与体育锻炼

Figure 3 General principles of nutritional therapy for various cancer patients: selection of nutritional therapy and motion scheme

胺对中枢神经系统的不良反应以及多潘立酮对心率的影响。(推荐强度:弱,证据水平:中等,同意)

评价:甲氧氯普胺及多潘立酮等促胃动力药可刺激胃排空,故常用于改善早饱感。两项 RCT 结果显示:与安慰剂比较,进展期肿瘤与慢性恶心病人每天使用 40 mg 或 80 mg 甲氧氯普胺可改善恶心症状,但对促进食欲与能量摄入无效^[17-18]。

推荐 18:目前尚缺乏足够临床数据支持推荐补充支链氨基酸或其他氨基酸或代谢产物增加去脂体质量。(推荐强度:无,证据水平:低,强烈同意)

评价:肌肉蛋白质消耗是肿瘤恶病质的重要特点,主要因反复的合成代谢抵抗及氨基酸合成障碍所致。同时补充胰岛素与氨基酸治疗可改善肿瘤恶病质病人的蛋白质代谢平衡障碍与肌肉合成代谢抵抗。然而长期睡前使用胰岛素对改善瘦组织质量无效,一项纳入 338 例肿瘤恶病质病人的研究结果显示:在常规治疗基础上每天使用 0.11 IU/kg 胰岛素后,病人全身脂肪组织增加而瘦组织群则无改变^[19]。

β -羟基- β -甲基丁酸(β -hydroxy- β -methyl butyrate, HMB)是一种亮氨酸代谢物,通常认为每天使用 3 g HMB 有助于抗蛋白质分解代谢。一项 RCT 旨在比较口服 HMB、谷氨酰胺及精氨酸复合物与等量氮复合物的疗效,却因病人顺应性在试验开始 8 周后终止,仅 37% 的病人完成试验,其结果显示:两组病人的临床疗效无显著差异^[20]。

推荐 19:对体质量下降的肿瘤病人,目前尚缺乏足够的临床数据支持推荐使用非甾体类抗炎药物改善体质量。(推荐强度:无,证据水平:低,强烈同意)

评价:非甾体类抗炎药物可降低肿瘤组织或病人自身释放的急性期蛋白与细胞因子。虽然研究发现非甾体类抗炎药物可改善肿瘤恶病质病人体质量与身体素质,自觉生命质量及炎症反应指标,然而在临床试验外使用非甾体类抗炎药物或其他抗炎药物治疗恶病质的支持证据不足。尽管有关非甾体类抗炎药物治疗恶病质不良反应的相关文献很少,鉴于其临床试验的不连续性且质量较低以及已知存在的严重不良反应,笔者不建议在临床试验外使用非甾体类抗炎药物治疗恶病质。

推荐 20:目前尚缺乏足够的临床数据支持推荐使用大麻类制剂改善肿瘤病人的味觉障碍或厌食。(推荐强度:无,证据水平:低,强烈同意)

评价:四氢大麻酚是大麻及屈大麻酚起精神作

用的主要物质。一项多中心 RCT 结果显示:进展期肿瘤或厌食-恶病质综合征病人持续 6 周每天使用 5 mg 大麻提取物或甲氢大麻酚对食欲及生命质量并无改善^[21]。然而另一项小样本 RCT 结果显示:食欲较差和味觉改变的进展期肿瘤病人在连续使用 18 d 四氢大麻酚(2.5 mg, 2 次/d)后,试验组病人的味觉及餐前食欲得到改善^[22]。鉴于缺乏连续的试验证据,尽管屈大麻酚对存在恶心症状的肿瘤病人改善食欲与味觉有潜在效果,但暂不建议使用大麻类制剂改善肿瘤病人的味觉障碍或厌食。

推荐 21:目前尚缺乏足够的临床数据支持推荐使用雄激素类固醇增加肌肉质量。(推荐强度:无,证据水平:低,同意)

评价:进展期肿瘤病人游离睾酮水平通常较低,多种内源性外源性药物可减少肌肉丢失或刺激蛋白质合成,其中促合成代谢药或雄激素类固醇可模仿男性激素(睾酮、二氢睾酮和雄烯二酮),达到促进蛋白质合成的目的。肿瘤病人常用的雄激素类固醇包括癸酸诺龙(200 mg/周)和口服的氧甲氢龙或氟甲睾酮(20 mg/d)。一项纳入 37 例非小细胞肺癌化疗病人的研究结果显示:每周使用 200 mg 癸酸诺龙的病人与对照组比较,体质量下降更少^[23]。另一项 RCT 对比地塞米松(3 mg/d)醋酸甲地孕酮(800 mg/d)与氟甲睾酮(20 mg/d)的应用后发现,与其他两组比较,氟甲睾酮对病人食欲的刺激更小,而其不良反应则与其他组接近^[24]。

二、特殊类型肿瘤病人的营养治疗(图 5)

(一)手术治疗

推荐 22:无论是根治性手术还是姑息性手术的病人,均推荐按照加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)原则进行围手术期管理。ERAS 实施过程中,应对每例病人进行营养不良筛查,若存在营养不良风险,则给予相应的营养治疗。(推荐强度:强,证据水平:高,同意)

评价:在目前外科诊断与治疗过程中,手术治疗的肿瘤病人应按照 ERAS 原则进行围手术期管理,使手术应激最小,维持病人营养状态,减少并发症并加快康复速度。ERAS 的营养治疗措施包括避免禁食,减少围手术期补液量与碳水化合物摄入以及在术后第 1 天恢复进食。临床数据显示:所有病人进行营养及代谢优化治疗后,手术对代谢反应的影响可降至最低。

推荐 23:对需要多次手术作为肿瘤多模式治疗的部分病人,推荐每次手术的围手术期处理均遵

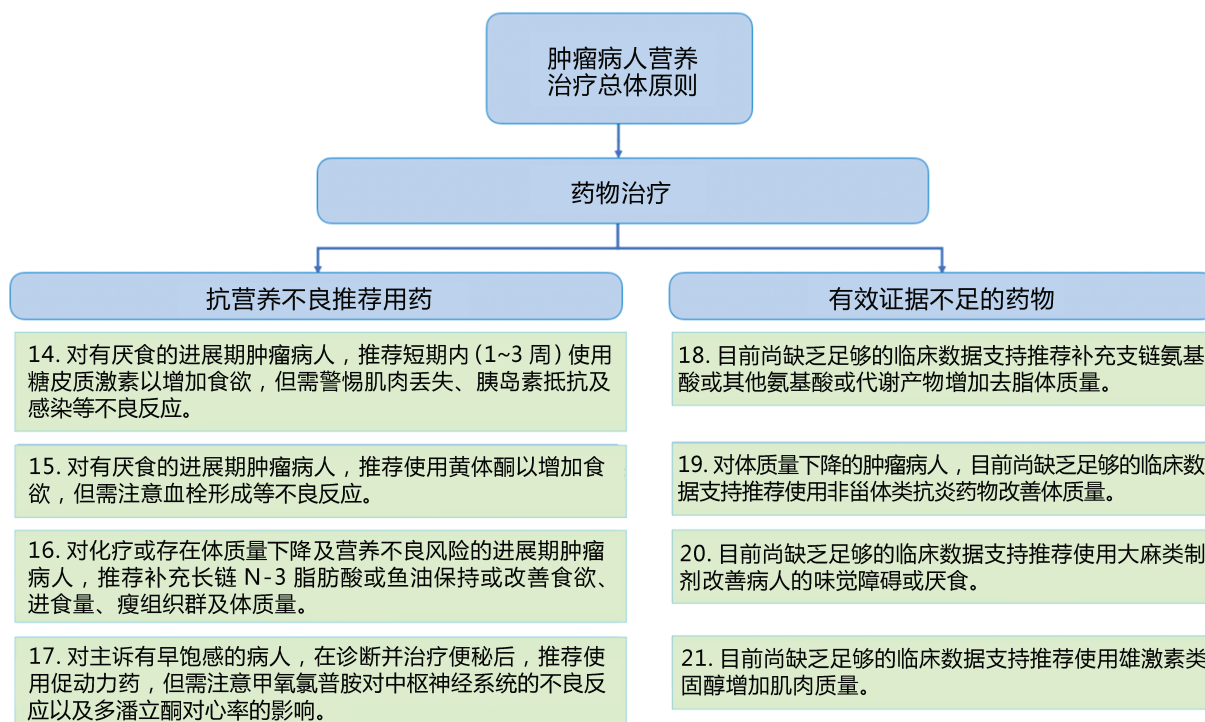


图4 肿瘤病人营养治疗总体原则:药物治疗

Figure 4 General principles of nutritional therapy for cancer patients: medical therapy

循ERAS原则。(推荐强度:强,证据水平:低,同意)

评价:进行肿瘤多模式治疗的病人,其营养状态更易恶化。为了在抗肿瘤治疗中保持病人营养状态,避免多次手术和按照ERAS原则进行围手术期治疗管理至关重要。

推荐24:对存在营养不良风险或已经存在营养不良的外科肿瘤病人,推荐住院期间与出院后进行合适的营养治疗。(推荐强度:强,证据水平:中等,同意)

评价:存在中重度营养风险的病人(尤其是行上消化道手术者)术后应常规经口或经肠内营养治疗并考虑持续到出院后。

推荐25:对采用传统围手术期管理的上消化道肿瘤手术病人,推荐使用口服或肠内免疫营养(如精氨酸、N-3脂肪酸、核苷酸)。(推荐强度:强,证据水平:高,强烈同意)

评价:术前肠外营养有助于降低存在严重营养风险上消化道肿瘤病人的并发症发生率。即使行常规围手术期诊断与治疗措施,也可通过经口或经肠内途径给予上消化道肿瘤病人免疫营养以降低术后感染发生率。免疫调节营养或免疫营养即指添加特殊营养素(精氨酸、N-3脂肪酸、核苷酸)的营养制剂。

(二)放疗(图6)

推荐26:为避免营养状况恶化,维持营养摄入并避免放疗中断,推荐在放疗期间进行个体化营养咨询和(或)使用ONS以保证充足营养摄入,尤其是行头颈部、胸部及消化道放疗的病人。(推荐强度:强,证据水平:中等,强烈同意)

评价:约80%行放疗的头颈部或食管肿瘤病人可出现黏膜炎,导致摄食量以及体质量下降,另外有近80%的盆腔放疗病人可出现消化道症状。因此,所有行消化道或头颈部放疗的病人应进行全面营养评估与咨询,并根据症状与营养状态给予营养治疗。营养治疗应尽早开展,若摄入能量不足建议给予ONS或肠内营养。

推荐27:推荐对吞咽困难进行筛查和治疗,鼓励并指导病人在行肠内营养时锻炼吞咽功能。(推荐强度:强,证据水平:低,强烈同意)

评价:最近有专家共识建议对所有存在吞咽困难的病人在营养治疗前后与过程中常规进行吞咽功能评估,并对病人进行专业的吞咽训练辅导。因此,推荐常规进行吞咽困难评估与预防,必要时开展相应治疗。

推荐28:放疗过程中若出现放射性黏膜炎或肿瘤所致的严重梗阻,推荐使用鼻胃管或经皮导管

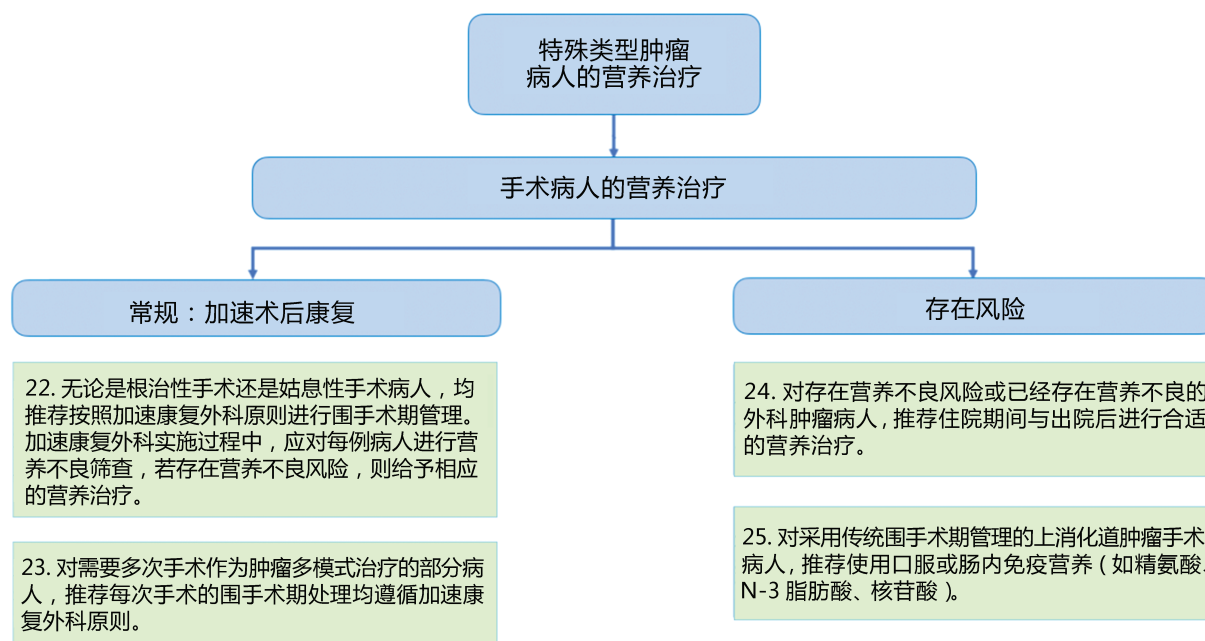


图5 手术病人的营养治疗

Figure 5 Nutritional therapy for surgical patients

(如 PEG) 进行肠内营养。(推荐强度: 强, 证据水平: 低, 强烈同意)

评价: 若头颈部或食管肿瘤病人存在梗阻, 并伴有严重的放射性口腔或食管黏膜炎, 则其体质量及身体素质下降、脱水、治疗不耐受与中断的风险将上升, 其中下咽部原发性肿瘤、T4 期肿瘤、女性及同时进行放化疗等均为高危因素。与发生吞咽困难后再行肠内营养比较, 预防性置管喂养有助于维持病人营养状态并避免治疗中断。部分回顾性研究结果显示: 与晚期进行或不进行肠内营养比较, 早期行肠内营养的病人体质量得以改善, 且再入院率与治疗中断的发生率更低^[25]。与影像学检查介导下胃造瘘术比较, PEG 的腹膜炎发生率与病死率更低。而与使用鼻胃管的病人比较, 行 PEG 的体质量维持效果、肺炎及其他感染并发症发生率相近, 饲养管移位发生率更低, 生命质量更佳, 而使用鼻胃管的病人则更少发生吞咽困难, 在完成放疗后更早拔管。

推荐 29: 放疗过程中不常规推荐进行肠外营养, 除非口服或肠内营养无法满足营养需求或无法实施, 例如存在严重的放射性肠炎或严重的吸收不良等情况。(推荐强度: 强, 证据水平: 中等, 同意)

评价: 消化道症状和体质量下降见于约 80% 的头颈部及盆腔放疗病人。存在难治性恶心呕吐、腹部疼痛、吸收不良或腹泻的病人长期存在严重食物

耐受不良, 经口或经肠摄食量不足且管饲无法满足需求, 此类病人约 5% 将发展为肠衰竭, 故应启用肠外营养满足能量与营养需求^[11]。行家庭肠外营养的效果优于手术治疗效果。

推荐 30: 目前尚缺乏足够的临床数据支持推荐使用谷氨酰胺预防放疗导致的肠炎、腹泻、胃炎、食管炎或皮肤毒性。(推荐强度: 无, 证据水平: 低, 强烈同意)

评价: 部分证据支持使用谷氨酰胺治疗放射性黏膜炎与皮肤不良反应存在潜在优势。两项小型研究结果显示: 与安慰剂组比较, 每天使用谷氨酰胺漱口 (16 g/d, 17 人) 或静脉滴注谷氨酰胺 [0.3 g/(kg·d), 29 人] 可降低放射性黏膜炎的发生率与严重程度并缩短病程^[26-27]。而造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 病人使用谷氨酰胺则与更高的肿瘤复发率有关, 因此, 需要更多有力的证据证明使用谷氨酰胺的安全性。

推荐 31: 目前尚缺乏足够的临床数据支持推荐使用益生菌来减少放疗导致的腹泻。(推荐强度: 无, 证据水平: 低, 强烈同意)

评价: 尽管有研究认为益生菌具有保护作用, 但由于研究质量有限且数据存在异质性, 且免疫抑制病人使用益生菌的安全性还有待商榷, 因此无法给出推荐。

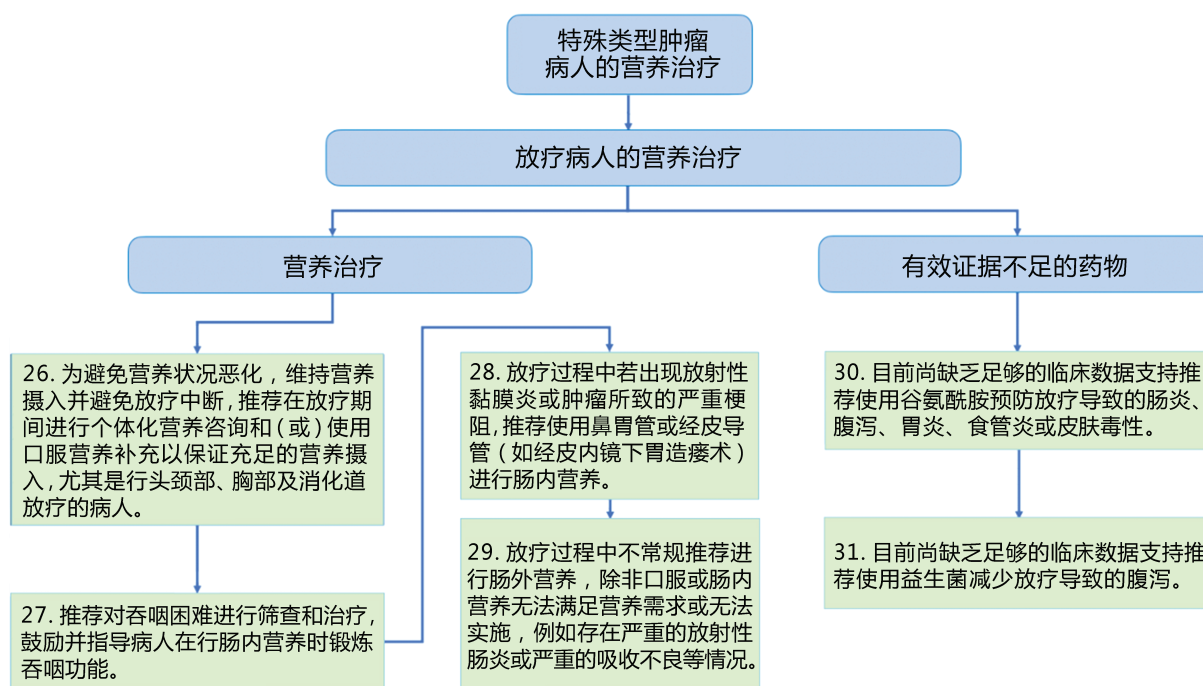


图6 放疗病人的营养治疗

Figure 6 Nutritional therapy for radiotherapy patients

(三)肿瘤内科:根治性或姑息性抗肿瘤药物治疗(图7)

推荐 32: 推荐在使用抗肿瘤药物治疗期间保持合适的营养摄入并坚持体育锻炼。(推荐强度:强,证据水平:极低,强烈同意)

评价: 体质量下降是靶向药物和多激酶抑制剂的常见不良反应,可导致骨骼肌丢失。研究结果显示:维持体质量稳定可显著改善消化道及肺肿瘤病人生存率,而肌肉质量减少是发生抗肿瘤药物不良反应的一大危险因素^[28]。

推荐 33: 病人在有效抗肿瘤药物治疗过程中,若给予营养咨询和ONS病人的经口食物摄入仍然不足,推荐补充肠内营养,若仍不能满足病人营养需求,可用肠外营养。(推荐强度:强,证据水平:极低,同意)

评价: 有关标准细胞减灭治疗中行能量导向营养治疗的临床数据较少,而研究发现与肠外营养比较,肠内营养更易施行且中性粒细胞减少症发生率更低^[29]。

推荐 34: 传统的细胞毒性药物或靶向药物治疗期间,目前尚缺乏足够的临床数据支持推荐补充添加谷氨酰胺。(推荐强度:无,证据水平:低,强烈同意)

评价: 通过经口和肠外途径补充谷氨酰胺被认

为有助于缓解放射性黏膜炎、呕吐、腹泻及全血细胞减少。一项系统综述分析15项研究后发现:11项支持口服谷氨酰胺有助于放化疗肿瘤病人黏膜炎的治疗。这15项研究中有6项为前瞻性安慰剂对照试验,其中2项支持使用谷氨酰胺而另外4项研究则未发现谷氨酰胺有益处^[30]。鉴于研究间存在异质性且缺乏谷氨酰胺对肿瘤反应的研究,暂不推荐补充添加谷氨酰胺。

(四)肿瘤内科:大剂量化疗与HSCT

推荐 35: 大剂量化疗期间或HSCT后,推荐病人坚持体育锻炼并进行合适的营养摄入,必要时可进行肠内营养和(或)肠外营养。(推荐强度:强,证据水平:极低,强烈同意)

评价: 不少行自体及同种异体HSCT的病人在入院时就存在营养不良,大剂量放化疗和恶心呕吐、黏膜炎、腹泻及感染等不良反应将进一步影响经口摄食量,病人在入院后40 d内的体质量下降尤为明显。因此,需在入院时对潜在或明显营养不良的病人进行筛查并评估,并每周对行HSCT的病人进行营养摄取、代谢情况以及身体素质的评估,早期发现营养不良并开展膳食建议、ONS、肠内和(或)肠外营养等治疗,以避免或减少体质量与机体细胞总量的下降。

肠外营养可提供特定的营养素混合物,同种异

体骨髓移植的病人在肠外营养中添加大剂量长链脂肪酸有助于降低急性移植物抗宿主疾病的发生率。由于肌力下降和肌肉丢失的影响因素众多(如潜在的恶性疾病、HSCT 前治疗、HSCT 导致的免疫抑制以及糖皮质激素等药物的不良反应),建议鼓励病人日常进行肌肉训练并在 HSCT 前后及过程中增加体育锻炼量^[31]。

推荐 36:对 ONS 不足的病人,推荐优先使用肠内营养而非肠外营养,除非病人存在严重的黏膜炎、难治性呕吐、肠麻痹、严重吸收不良、长期腹泻或有症状的胃肠道移植物抗宿主疾病。(推荐强度:弱,证据水平:低,强烈同意)

评价:建议 ONS 不足的病人使用营养治疗,通常建议消化道功能未严重受损的病人使用肠内营养。最近有关 HSCT 的研究结果显示:与肠外营养比较,通过肠内途径行营养治疗有助于降低并发症发生率,尤其是感染并发症,因此,支持优先选择肠内营养而非肠外营养^[32]。自体 HSCT 病人术后极少进行肠外营养,而 HSCT 的病人由于常存在严重的黏膜炎、消化道感染及消化道移植物抗宿主疾病等并发症,在术后很长一段时期内需进行肠外营养。

推荐 37:对同种异体 HSCT 术后 >30 d 的病人,目前尚缺乏足够的临床数据支持推荐使用低细菌饮食。(推荐强度:无,证据水平:低,强烈同意)

评价:化疗造成的严重免疫抑制迁延不愈,可引起肠源性感染,故使用低细菌饮食以预防 HSCT 后消化道定植微生物感染的营养治疗于 20 世纪 80 年代兴起。一项系统综述分析 619 项有关化疗诱发中性粒细胞减少症的研究后发现:仅 3 项 RCT 支持使用低细菌饮食,且均存在方法学缺陷也并未考虑到中性粒细胞减少症后期,故认为并无证据支持使用低细菌饮食有助于预防感染和其他不良结局^[33]。

推荐 38:对行大剂量化疗和 HSCT 的病人,目前尚缺乏足够的临床数据支持推荐使用谷氨酰胺改善临床结局。(推荐强度:无,证据水平:低,强烈同意)

评价:谷氨酰胺等营养底物可影响生理变化并被认为对大剂量化疗造成的肠道黏膜损伤有保护作用,不仅在细胞减灭治疗后有助于恢复造血功能与免疫系统,还可在稳定氮平衡并促进骨骼肌蛋白质合成的同时修复抗氧化系统。有 RCT 结果显示:与对照组比较,使用肠外营养补充谷氨酰胺的

自体移植病人口腔黏膜炎及肿瘤复发的发生率更高^[34]。近年来仅一项有关儿童血液性肿瘤的 RCT 在对比标准品与添加谷氨酰胺的肠外营养后发现:120 例病人的黏膜炎病程及严重程度、移植成活率、移植物抗宿主疾病、肿瘤复发率或病死率比较,差异均无统计学意义^[35]。因此,笔者不建议对 HSCT 病人使用谷氨酰胺作为营养制剂。

(五)肿瘤幸存者(图 8)

推荐 39:推荐肿瘤幸存者常规进行体育锻炼。(推荐强度:强,证据水平:低,同意)

评价:体育锻炼可有效改善有氧能力、身体素质和功能健全。不少研究结果均支持肿瘤幸存者参与体育锻炼。有观察性研究发现体育锻炼可有效降低乳腺癌与结肠癌幸存者的复发率与病死率,然而其他肿瘤幸存者行体育锻炼与病死率降低间的关系还有待证据支持^[36]。一项研究结果显示:体育锻炼有助于改善循环中胰岛素及其相关通路及炎症反应相关指标^[37]。

推荐 40:建议肿瘤幸存者体质量维持在健康水平(BMI 为 18.5~25.0 kg/m²),并养成健康的生活习惯,包括参与身体锻炼,日常饮食包含蔬菜、水果、全谷类食物,并减少饱和脂肪酸、红肉和酒精的摄入。(推荐强度:强,证据水平:低,强烈同意)

评价:肿瘤幸存者应终身保持健康的体质量,并通过调整能量摄入与开展体育锻炼以避免超重,超重或肥胖的肿瘤幸存者应坚持减重至 BMI 达到健康标准。肥胖与代谢相关症状可能与乳腺癌及胃癌病人复发率升高及生存率下降有关,猪、牛、羊等红肉摄入过多则是乳腺癌发生的危险因素,且与总体肿瘤病死率升高相关。目前还不清楚蔬菜对肿瘤复发率的影响,摄入蔬果混合物对吸烟饮酒相关性肿瘤有保护作用,Pierce 等^[38]的研究结果显示:大量摄入蔬果并常规进行中度体育锻炼的女性乳腺癌发生率低于活动少和(或)蔬果摄入少的病人。因此,笔者建议肿瘤幸存者食用富含蔬果的膳食。

(六)行姑息性治疗的进展期肿瘤病人

推荐 41:推荐对所有进展期肿瘤病人常规筛查是否存在营养摄入不足、体质量下降及低 BMI,对存在风险的病人进一步评估是否存在可治疗的营养相关症状与代谢紊乱。(推荐强度:强,证据水平:低,同意)

评价:进展期肿瘤病人的预期寿命在数月至数年,营养状态不佳将影响体能状态、生命质量、抗肿瘤治疗耐受性与生存率。对于预期寿命较短的病

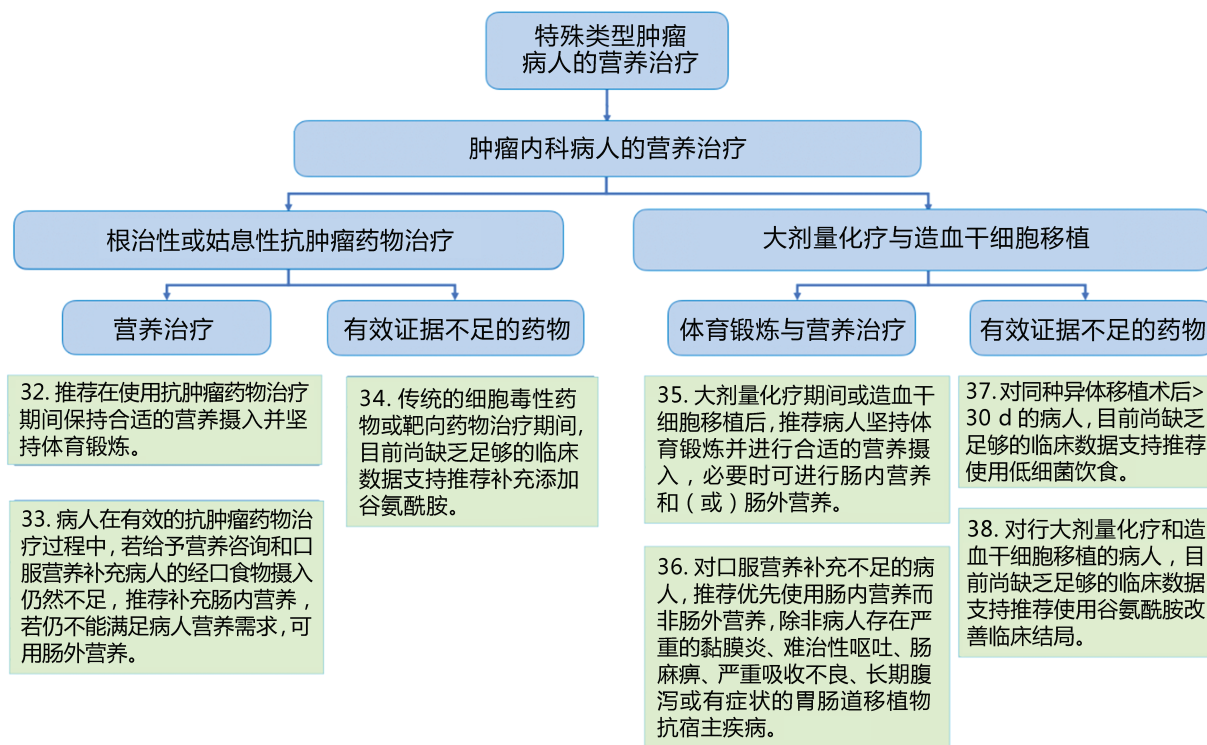


图7 肿瘤内科病人的营养治疗

Figure 7 Nutritional therapy for medical oncology patients

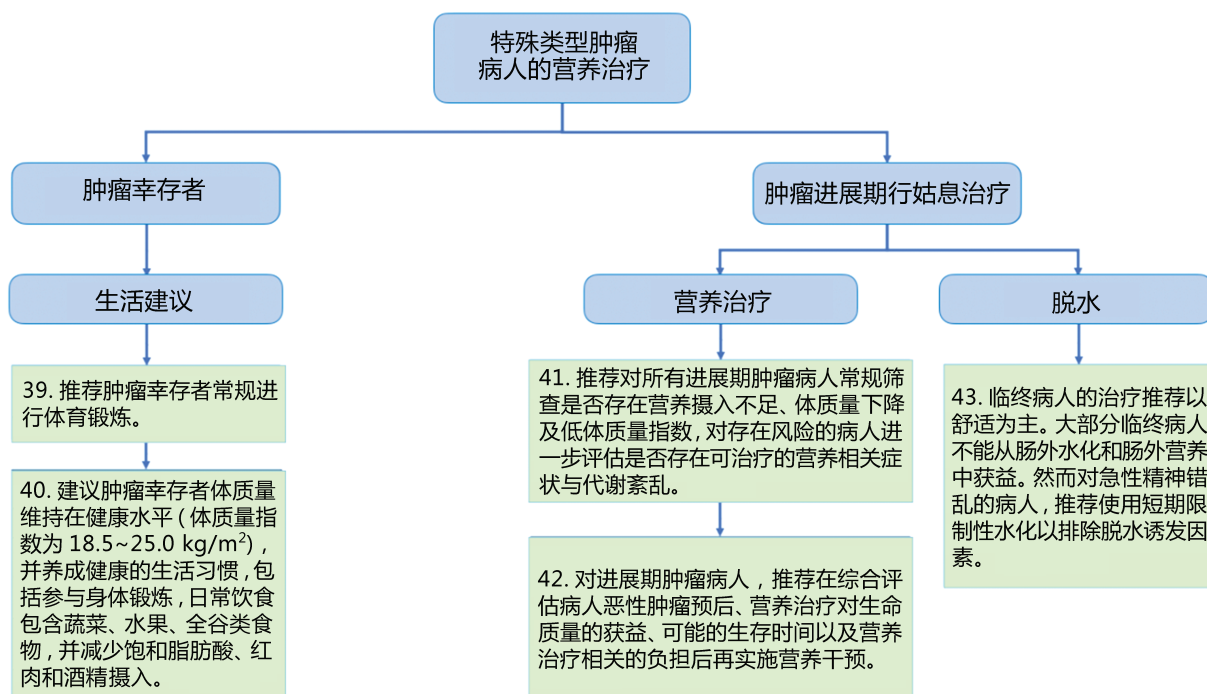


图8 肿瘤幸存者与肿瘤进展期行姑息性治疗病人的营养治疗

Figure 8 Nutritional therapy for tumor survivors and advanced tumor patients undergoing palliative treatment

人,缓解营养相关症状对减轻疾病负担有益,因此,笔者建议对所有进展期肿瘤病人进行营养筛查与评估。

推荐 42:对进展期肿瘤病人,推荐在综合评估

病人恶性肿瘤预后、营养治疗对生命质量的获益、可能的生存时间以及营养治疗相关的负担后再实施营养干预。(推荐强度:强,证据水平:低,同意)

评价:进展期肿瘤病人应从全方位仔细评估其

行营养治疗在肿瘤预后等方面的获益。即使证据较弱,若预期寿命长达数月或数年,营养治疗的目的在于补充充足的能量或蛋白质,平衡代谢失调,并保持体力与生命质量^[11]。若预期寿命仅数周,应从社会心理角度出发以生命支持为目的选择无创的方式进行营养治疗。预后相对较好,预期总体生存时间超过数月,肿瘤活跃性与炎症反应较低(C反应蛋白<10 mg/dL)的病人应积极进行各种形式的营养咨询与治疗。营养摄入不足和疾病迅速进展所导致的体力低下不应阻碍营养治疗的决策,排除肿瘤治疗影响后,疾病进展迅速、炎症反应活跃及东部肿瘤合作组织体能状态评估≥3分的病人从营养治疗中获益的可能性较低,共识认为任何行抗肿瘤治疗的病人未经评估接受营养治疗的危害超过其获益。

推荐 43: 临终病人的治疗推荐以舒适为主。大部分临终病人不能从肠外水化和肠外营养中获益。然而对急性精神错乱的病人,推荐使用短期限制性水化以排除脱水诱发因素。(推荐强度:强,证据水平:低,强烈同意)

评价:生命仅剩数周的病人并不能从营养治疗中获得身体或精神上的收益。事实上对代谢功能极低的病人而言,常规剂量的能量与底物补充可能超过其需求量并可诱发代谢衰竭。尽管如此,家属与治疗团队可能要求为临终病人提供营养治疗与水化,故必须向家属及治疗团队解释营养治疗的目的在于使病人感到舒适,并告知继续行营养治疗的优缺点。濒死病人很少感到饥饿,少量给予病人想吃的食物可适当改善其舒适度。若被认为濒死的病人神志清醒且有饥饿感,则有可能是判断失误,应重新评估病人的状况并进行相应治疗。常规水化极少或不能改善濒死病人的症状及生命质量,濒死病人行肠外水化可改善或维持神志,但对渴感和口干无效(常因阿片类药物等治疗导致),口腔护理则能很好缓解此类症状。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, et al. Energy expenditure in malnourished cancer patients[J]. *Ann Surg*, 1983, 197(2): 152-162. DOI:10.1097/0000658-198302000-00006.
- [2] Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, et al. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2001, 93(3): 380-383. DOI:10.1002/ijc.1332.
- [3] MacDonald AJ, Johns N, Stephens N, et al. Habitual myofibrillar protein synthesis is normal in patients with upper gi cancer cachexia[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7): 1734-1740. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2004.
- [4] Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(4): 307-320. DOI:10.1016/S2213-8587(13)70212-2.
- [5] Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(3): 915-923. DOI:10.3945/ajcn.114.085480.
- [6] Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al. Vitamin e and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin e cancer prevention trial (SELECT)[J]. *JAMA*, 2011, 306(14): 1549-1556. DOI:10.1001/jama.2011.1437.
- [7] Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108687. DOI:10.1371/journal.pone.0108687.
- [8] 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]. *Clin Nutr*, 2013, 32(5): 671-678. DOI:10.1016/j.clnu.2013.06.012.
- [9] de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 652. DOI:10.1186/s12885-015-1663-5.
- [10] Safdie FM, Dorff T, Quinn D, et al. Fasting and cancer treatment in humans: a case series report[J]. *Aging (Albany NY)*, 2009, 1(12): 988-1007. DOI:10.18632/aging.100114.
- [11] Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L, et al. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2): 487-493. DOI:10.1093/annonc/mdt549.
- [12] Sheth CH, Sharp S, Walters ER. Enteral feeding in head and neck cancer patients at a UK cancer centre[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2013, 26(5): 421-428. DOI:10.1111/jhn.12029.
- [13] Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR, et al. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment—a systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88(3): 573-593. DOI:10.1016/j.critrevonc.2013.07.001.
- [14] Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, et al. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer[J]. *Cancer*, 1974, 33(6): 1607-1609. DOI:10.1002/1097-0142(197406)33:6<1607::aid-cnrc2820330620>3.0.co;2-v.
- [15] Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature[J]. *Br J Nutr*, 2007, 97(5): 823-831. DOI:10.1017/S000711450765795X.
- [16] Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eico-

- sapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomized trial[J]. *Clin Nutr*, 2014, 33(6):1017-1023. DOI:10.1016/j.clnu.2014.03.006.
- [17] Bruera E, Belzile M, Neumann C, et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2000, 19(6):427-435. DOI:10.1016/s0885-3924(00)00138-x.
- [18] Bruera ED, MacEachern TJ, Spachynski KA, et al. Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer[J]. *Cancer*, 1994, 74(12):3204-3211. DOI: 10.1002/1097-0142(19941215)74:12<3204::aid-cnrcr2820741220>3.0.co;2-g.
- [19] Lundholm K, Körner U, Gunnebo L, et al. Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(9):2699-2706. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2720.
- [20] Berk L, James J, Schwartz A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122) [J]. *Support Care Cancer*, 2008, 16(10):1179-1188. DOI: 10.1007/s00520-008-0403-7.
- [21] Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(21):3394-3400. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1847.
- [22] Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(9):2086-2093. DOI:10.1093/annonc/mdq727.
- [23] Chlebowski RT, Herrold J, Ali I, et al. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 1986, 58(1):183-186. DOI:10.1002/1097-0142(19860701)58:1<183::aid-cnrcr2820580131>3.0.co;2-3.
- [24] Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(10):3299-3306. DOI:10.1200/JCO.1999.17.10.3299.
- [25] Fietkau R, Iro H, Sailer D, et al. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer[J]. *Recent Results Cancer Res*, 1991, 121:269-282. DOI:10.1007/978-3-642-84138-5_31.
- [26] Huang EY, Leung SW, Wang CJ, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(3):535-539. DOI:10.1016/s0360-3016(99)00402-2.
- [27] Cerchietti LC, Navigante AH, Lutteral MA, et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(5):1330-1337. DOI:10.1016/j.ijrobp.2006.03.042.
- [28] Massicotte MH, Borget I, Broutin S, et al. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6):2401-2408. DOI:10.1210/jc.2013-1115.
- [29] Miyata H, Yano M, Yasuda T, et al. Randomized study of clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer[J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(3):330-336. DOI:10.1016/j.clnu.2011.11.002.
- [30] Sayles C, Hickerson SC, Bhat RR, et al. Oral glutamine in preventing treatment-related mucositis in adult patients with cancer: a systematic review[J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(2):171-179. DOI:10.1177/0884533615611857.
- [31] van Haren IE, Timmerman H, Potting CM, et al. Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials[J]. *Phys Ther*, 2013, 93(4):514-528. DOI:10.2522/ptj.20120181.
- [32] Guizèze 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. DOI:10.1016/j.clnu.2013.07.012.
- [33] van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4(4):CD006247. DOI:10.1002/14651858.CD006247.pub3.
- [34] Pytlík R, Benes P, Patorková M, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 30(12):953-961. DOI:10.1038/sj.bmt.1703759.
- [35] Uderzo C, Rebora P, Marrocco E, et al. Glutamine-enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity or complications after stem-cell transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study[J]. *Transplantation*, 2011, 91(12):1321-1325. DOI: 10.1097/TP.0b013e31821ab959.
- [36] Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(11):815-840. DOI:10.1093/jnci/djs207.
- [37] Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(22):3527-3534. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.0855.
- [38] Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(17):2345-2351. DOI:10.1200/JCO.2006.08.6819.