

# 晚期胃肠肿瘤患者的营养不良及其治疗

吴国豪

复旦大学附属中山医院普通外科 胃肠外科 上海市临床营养研究中心, 上海 200032

Email: prowugh@163.com

**【摘要】** 综合治疗的进步使更多胃肠肿瘤患者获得长期生存, 当前临床实践中遇到的晚期胃肠肿瘤患者越来越多。在肿瘤负荷、放化疗等治疗措施以及患者基础疾病等众多因素影响下, 晚期胃肠肿瘤患者常存在营养不良, 给患者的临床结局带来诸多不利影响。晚期胃肠肿瘤患者的营养不良发生机制复杂, 常规的营养支持治疗效果欠佳。随着营养支持治疗理念和技术不断进步, 治疗手段不断多样化, 多学科协作不断加强, 晚期胃肠肿瘤患者的营养管理趋于规范、合理, 患者的营养状态和临床结局获得有效改善。本文基于最新循证医学证据, 结合作者实践经验和体会, 探讨晚期胃肠肿瘤患者的营养支持治疗。

**【关键词】** 胃肠肿瘤, 晚期; 营养不良; 肌少症; 恶病质; 营养支持治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金(82373412); 复旦大学附属中山医院临床研究专项基金(2020ZSLC17、2020ZSLC53); 中国食品科学技术学会食品科技基金(2020-16)

## Malnutrition in advanced gastrointestinal cancer patients and nutritional support therapy

Wu Guohao

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

Email: prowugh@163.com

**【Abstract】** The advancement of comprehensive treatment has allowed an increasing number of patients with gastrointestinal tumor to achieve long-term survival. In current clinical practice, there is a growing population of patients with advanced gastrointestinal tumor. Due to various factors, such as tumor burden, treatments including chemotherapy and radiation therapy, as well as underlying diseases, patients with advanced gastrointestinal tumor often experience malnutrition, which negatively impacts their clinical outcomes. The mechanism of malnutrition in patients with advanced gastrointestinal tumor is complex, and conventional nutritional support therapy has shown limited effectiveness. With the continuous progress in the concept and technique of nutritional support therapy, the diversification of treatment strategies, and the strengthening of multidisciplinary collaboration, the nutritional management for patients with advanced gastrointestinal tumor tends to be standardized and rational, leading to effective improvement in patients' nutritional status and clinical outcomes. Based on the latest evidence-based medicine, combined with the author's practical experience and insights, this article aims to explore nutritional support therapy for patients with advanced gastrointestinal tumor.

**【Key words】** Gastrointestinal neoplasms, advanced; Malnutrition; Sarcopenia; Cachexia; Nutritional support therapy

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (82373412); Clinical Research Fund of Zhongshan Hospital, Fudan University (2020ZSLC17, 2020ZSLC53); Food Science and Technology Foundation of Chinese Institute of Food Science and Technology (2020-16)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240103-00005

收稿日期 2024-01-03 本文编辑 朱雯洁

引用本文: 吴国豪. 晚期胃肠肿瘤患者的营养不良及其治疗[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(3): 215-220.

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240103-00005.



随着肿瘤综合治疗理念和技术的进步,胃肠肿瘤治疗水平显著提升,越来越多的肿瘤患者获得长期生存,当前临床实践中遇到的晚期胃肠肿瘤患者越来越多。受到肿瘤负荷、放化疗等抗肿瘤治疗措施以及基础疾病的影响,晚期胃肠肿瘤患者的能量及营养素常摄入不足、消化吸收功能障碍,机体出现消耗增加、合成下降的情况,常表现为营养不良、肌少症、恶病质等不同形式和不同程度的营养不良,是营养不良的高危人群。营养不良可增加晚期肿瘤患者并发症发生率,减弱放化疗等抗肿瘤治疗效果,降低生活质量和生存时间,给患者短期和长期临床结局带来诸多不利影响。然而,晚期胃肠肿瘤患者营养不良发生机制复杂,常规的营养支持治疗效果欠佳。随着营养支持治疗理念和技术不断进步,营养支持治疗手段不断多样化,多学科协作不断加强,晚期胃肠肿瘤患者的营养管理逐渐科学、规范,营养支持治疗效果获得有效改善,许多新的方法和手段也在不断开发和探索当中。本文基于最新循证医学证据,结合作者实践经验和体会,分析目前晚期胃肠肿瘤患者的营养支持治疗现状,并探讨其治疗策略。

#### 一、晚期胃肠肿瘤患者营养支持治疗现状

晚期胃肠肿瘤患者是营养不良的高发人群,常需要营养支持治疗<sup>[1-2]</sup>。一项针对胃恶性肿瘤患者长期随访的临床研究显示,接受胃切除术后 2~5 年患者的平均体质量下降 12.8%;另一项研究对 498 例晚期胃肠恶性肿瘤患者进行营养评估后发现,98% 的患者需要营养支持治疗<sup>[1-2]</sup>。然而,晚期肿瘤患者由于社会、心理、个人等众多因素影响,有时患者虽然接受营养支持治疗,但营养支持治疗的依从性欠佳。一项横断面研究显示,胃癌术后患者的能量和蛋白质摄入量低于饮食建议和饮食调查中的摄入量平均值,且患者处于肌少症前期或患有肌少症<sup>[1]</sup>。而且,晚期肿瘤患者有时缺乏规范化营养支持治疗。一项研究显示,仅有 18% 存在营养风险的化疗患者接受了规范化营养支持治疗<sup>[3]</sup>。此外,晚期恶性肿瘤患者病情复杂,营养支持治疗效果较差。一项多中心随机对照研究显示,家庭肠内营养并不能改善胃肠恶性肿瘤患者的生活质量及其预后<sup>[4]</sup>。据报道,目前全球有两百万患者死于恶病质,是肿瘤患者预后不佳的重要危险因素<sup>[5]</sup>。因此,关注晚期胃肠肿瘤患者的营养状态,深入了解晚期胃肠肿瘤患者营养不良

发生机制,优化治疗思路和策略,对晚期胃肠肿瘤患者的营养支持治疗具有重要作用。

#### 二、晚期胃肠肿瘤患者营养不良发生机制

晚期胃肠肿瘤患者营养不良的发生机制复杂,与多种因素有关,其中厌食、胃肠功能紊乱及代谢增加在其中起到关键作用。厌食能直接导致晚期胃肠肿瘤患者能量及营养素摄入不足。晚期胃肠肿瘤患者机体常存在炎症因子增多、代谢紊乱,特别是肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子及相关代谢产物会刺激下丘脑厌食中枢,通过 POMC/CART 神经元产生早饱感,抑制食欲。此外,晚期胃肠肿瘤患者多伴有不同程度的焦虑、抑郁等心理症状,这将影响食欲并导致厌食进一步加重。

胃肠功能紊乱在晚期胃肠肿瘤患者中较为常见。受肿瘤负荷及治疗相关因素影响,多数晚期肿瘤患者存在胃肠排空延迟和慢性恶心呕吐等消化道症状,同时部分患者存在不同程度的肠梗阻和肠功能障碍,影响营养素摄入与消化吸收<sup>[6]</sup>。尽管手术、化疗及放疗等综合抗肿瘤治疗疗效可观,但对胃肠道功能会造成负面影响。手术有时会破坏消化道正常的生理结构,术后并发症如胃潴留、倾倒综合征、肠粘连等可能会导致患者术后营养素消化吸收障碍。不少抗肿瘤药物在攻击肿瘤细胞的同时,会造成机体 DNA 损伤、细胞凋亡及炎症反应等副反应,诱发肠黏膜损伤和菌群紊乱,影响肠道正常新陈代谢、免疫防御和分泌吸收等生理功能,同时可能会通过影响神经内分泌系统导致患者厌食、恶心呕吐,影响食欲,从而导致晚期肿瘤患者进食不足<sup>[7]</sup>。

晚期肿瘤患者机体常处于高代谢状态,这可能与骨骼肌分解增强、脂肪细胞产热增加以及肿瘤的异常代谢相关<sup>[8]</sup>。晚期胃肠肿瘤患者体内炎症因子及激活素 A(activin A)和生长分化因子 15 等代谢相关因子表达升高,这些因子会通过泛素蛋白酶及自噬溶酶体等多种途径导致骨骼肌分解增加与合成障碍,同时通过分泌脂肪动员因子(lipid-mobilizing factor, LMF)及甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)等导致脂肪组织分解,白色脂肪棕色变与棕色脂肪产热增加,引起大量能量消耗。此外,晚期胃肠恶性肿瘤患者体内常存在不同程度的糖代谢紊乱和胰岛素抵抗,造成无效能量消耗和葡萄糖利用障碍,进一步加重患者的营养不良<sup>[9]</sup>。

### 三、营养不良的诊断

营养不良与患者的临床结局密切相关,准确的营养不良诊断是营养支持治疗的基础。营养不良诊断前一般须进行营养筛查,常用的营养筛查工具包括营养不良筛查工具、营养风险筛查工具,前者包括简易型微型营养评定(mini nutritional assessment-short form, MNA-SF)和营养不良通用筛查工具(malnutrition universal screening tool, MUST)和营养不良筛查工具(malnutrition screening tool, MST)等,后者主要包括营养风险筛查 2002(nutritional risk screening 2002, NRS-2002)和老年营养风险指数(geriatric nutritional risk index, GNRI)等。营养筛查阳性的患者需要进一步进行营养不良诊断。目前无统一的营养不良诊断标准。2018 年 9 月,全球主要的四大营养学会,包括欧洲临床营养与代谢协会(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)、美国肠外与肠内营养学会(the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)、亚洲肠外与肠内营养学会(the Parenteral and Enteral Nutrition Society of Asia, PENSA)以及拉丁美洲肠外与肠内营养学会(the Federacion Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutricion Clinica Y Metabolismo, FELANPE)共同制订并发布了营养不良诊断标准,即全球(营养)领导层倡议营养不良(Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM)诊断标准,简称 GLIM 标准<sup>[2]</sup>。该标准明确在营养筛查基础上,分别利用表现型指标和病因型指标,对患者的营养不良进行评定和严重程度分级。GLIM 标准自提出以来,在不同国家、不同医疗场所、不同人群中得到广泛应用,显示出良好的准确性,且能够较好地预测患者短期和长期临床结局<sup>[10]</sup>。随着技术的发展,多组学评估患者营养状态,特别是影像组学评估机体组成备受关注。作者团队通过 CT 影像组学评估患者消化道肿瘤患者的骨骼肌、脂肪变化,结果发现,其能有效反映患者营养状态并预测患者短期和长期临床结局,有利于指导营养支持治疗<sup>[11-12]</sup>。此外,肌少症和恶病质严重影响患者预后,对存在肌少症或恶病质的高危患者,需及时进行肌少症和恶病质的诊断<sup>[13-17]</sup>。

### 四、营养支持治疗

国内外指南推荐,对存在营养风险或营养不良的肿瘤患者应进行规范化的营养支持治疗和监测,

尤其是晚期胃肠肿瘤患者应全程关注其营养状态,定期进行营养筛查和营养不良评估,及时予以营养支持治疗<sup>[18]</sup>。一般来说,肿瘤患者每日能量摄入量为 104.6~125.5 kJ/kg(1 kJ=0.239 kcal),能量来源主要由碳水化合物和脂肪组成,但需阶段性进行营养评估以调整能量目标。同时蛋白质摄入量不少于  $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,特殊患者甚至需要高于  $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[19-20]</sup>。此外,需根据患者具体情况,适当补充维生素和微量元素<sup>[21]</sup>。

非终末期恶性肿瘤患者营养支持治疗的目标在于改善营养状况,提高综合抗肿瘤治疗耐受性,改善躯体功能与生活质量并延长生存时间,对评估可耐受的患者首先应在专业医师的指导下开展普通饮食。不少患者存在厌食、呕吐等症状,摄入的能量与营养素不足以达到目标需求量,仍旧存在营养风险,需要添加口服营养补充制剂(oral nutritional supplement, ONS)以满足营养需求。ONS 是一种富含多种碳水化合物、蛋白质等营养素的营养制剂,每日可额外提供 1 673.6~2 510.4 kJ 能量,其优点在于符合生理、经济、方便、高效,研究发现,胃癌术后患者出院后在指导下使用 ONS 有助于改善生活质量与营养状态,并增加化疗耐受度<sup>[22]</sup>。

不少晚期胃肠道肿瘤患者存在吞咽困难、上消化道梗阻等症状而无法经口进食,或单纯进食流质或口服营养补充无法满足能量与营养素需求,此时应尽早开展肠内营养(enteral nutrition, EN)。研究发现,EN 有助于降低新辅助化疗血液毒性与黏膜损伤,减少腹泻等并发症发生率<sup>[23-24]</sup>。预期置管时间 <4 周的患者,应考虑使用鼻肠管或鼻胃管途径开展 EN;若预计将长期使用 EN,则应考虑空肠造瘘放置空肠营养管,在开展抗肿瘤治疗的同时进行营养支持治疗。尽管 EN 更符合生理结构,不少患者存在腹泻等消化道不耐受症状,当 EN 无法满足机体营养需要时,应及时开展肠外营养(parenteral nutrition, PN)甚至全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)。

随着病程的进展,晚期肿瘤患者在终末期常并发恶病质,此阶段患者预期生存时间不超过 6 个月,治疗的首要目标也从抗肿瘤逐渐转移到控制疾病相关症状,以改善生活质量,减轻患者痛苦为主<sup>[25]</sup>。终末期患者多已无法自主进食,主要依靠 PN 维持营养素和能量补给。对于预期剩余生存时间不超过数周的患者,不建议常规使用 PN 加重负

担,在征求患者及家属同意后,仅以静脉补液维持生命体征。但充足补液并不改善口渴、谵妄及疼痛等症状,还有可能加重水肿及心肺负担,故补液时应遵循适度、低热量的原则,根据患者的状态及时调整补液量<sup>[26]</sup>。

#### 五、免疫营养、肠道微生态和药物治疗

恶性肿瘤及化疗等多种抗肿瘤治疗会导致患者免疫功能下降,易受病原体侵扰。此外,外科手术激发机体炎性反应,过度的促炎细胞因子释放与免疫系统激活会导致全身多个器官和组织损伤<sup>[27]</sup>。晚期肿瘤患者可通过免疫营养制剂增强免疫系统,降低全身炎性反应,促进组织修复的同时改善营养状态。免疫营养是一种含有特定免疫调节剂的营养支持治疗方法,可通过ONS、EN及PN多种途径补充。研究显示,与普通营养支持治疗相比,精氨酸、鱼油、N-3 不饱和脂肪酸及核苷酸等免疫营养制剂有助于改善肿瘤患者预后,降低感染、吻合口漏等并发症发生率,缩短住院时间<sup>[28]</sup>。ESPEN指南建议,接受化疗的晚期肿瘤患者使用N-3 不饱和脂肪酸或鱼油以改善食欲,增加食物摄入量以改善全身营养状态并增加体质量<sup>[20]</sup>。

肠道微生态的改变已被证实与多种肠内外疾病相关。近年来研究发现,癌性恶病质患者肠道菌群组成与非癌性恶病质患者间存在显著差异,恶病质患者肠道微生物群的脂多糖生物合成能力显著增强,提示肠道微生物群可能对癌性恶病质的发生发展产生作用<sup>[29]</sup>。研究发现,双歧杆菌等益生菌可通过降低MAPK和NF- $\kappa$ B信号通路的活化以及促炎细胞因子水平来调节Toll样受体(toll-like receptor,TLR)活化,从而改善肠道炎性与免疫反应<sup>[30]</sup>。近年来,已开展了不少有关肿瘤患者肠道菌群制品应用的研究。一项临床研究发现,结直肠癌切除术后使用乳杆菌和双歧杆菌菌株的联合制剂,有助于降低炎性因子并减少术后并发症的发生<sup>[31]</sup>。Motoori等<sup>[32]</sup>的研究发现,合生元联合EN有助于减少腹泻等新辅助化疗的消化道不良反应。值得注意的是,尽管一般人群对肠道菌群制剂耐受较好,但其在晚期肿瘤患者中应用的安全性与有效性还有待深入探讨。

尽管通过ONS及EN等营养支持治疗补充能量及营养素有助于改善营养状态,但不少晚期胃肠肿瘤患者因消化道不耐受等营养制剂相关并发症而限制营养素及能量摄入,需要药物治疗。因此,

对有厌食的进展期胃肠肿瘤患者,可考虑推荐短期内使用糖皮质激素、黄体酮及胃复安等药物促进食欲和胃肠道动力,但需警惕肌肉丢失、胰岛素抵抗、感染及血栓形成等不良反应。非甾体抗炎药及抗TNF- $\alpha$ 抗体等药物有助于通过抑制炎症反应改善全身状态,但目前缺乏证据支持对晚期肿瘤患者有益<sup>[20]</sup>。除促进食欲及消化道动力药等辅助药物外,如何直接抑制骨骼肌组织丢失并促进合成也成为近年来研究重点。研究发现,卵泡抑素及可溶形式的激活素II B型有助于抑制肌肉生长抑制素-激活素A-SMAD信号通路,促进肌肉肥大<sup>[33]</sup>。生长分化因子(growth differentiation factor 15,GDF15)单抗ponsegromab则被发现在癌症恶病质模型中可增加小鼠卡路里摄入,改变骨骼肌萎缩、炎症反应和功能相关的基因表达来恢复肌肉功能,目前该药已进入临床试验阶段<sup>[34]</sup>。需要注意的是,目前尚缺乏证据支持单独使用任何一种药物可改善癌性恶病质患者的临床结局和预期生存时间,也无美国食品药品监督管理局批准的、可用于癌症恶病质的药物,因此,晚期肿瘤患者营养不良仍应该以营养支持治疗为主要治疗手段。

#### 六、多模态营养支持治疗

随着营养支持治疗研究的深入,多学科协作不断加强,联合营养支持治疗、体能锻炼及心理治疗的多模态营养支持治疗逐渐显现出独特优势。抗阻运动及有氧运动等体能锻炼通过刺激肌细胞减少蛋白质降解,减少骨骼肌萎缩并改善骨骼肌功能的同时改善心肺功能,是目前癌性恶病质有效治疗策略<sup>[20,35]</sup>。Storck团队研究结果发现,体能锻炼结合富含亮氨酸的营养制剂,可改善进展期肿瘤患者的握力,后续将开展更多的临床研究以规范体能锻炼的方案,根据患者的耐受程度与营养状态个体化设计运动的强度、频率和时长,以改善躯体功能、生活质量及临床结局<sup>[36-37]</sup>。

晚期胃肠肿瘤患者不同于其他普通疾病患者,常受腹痛、恶心呕吐等消化道症状困扰。存在体质量丢失和其他营养不良相关并发症的患者普遍出现生活质量下降、日常活动受限及社交范围缩小等表现,出现不同程度的疲劳、失眠、焦虑加剧和抑郁,最终加剧疾病进展<sup>[38]</sup>。有效的心理支持对抗肿瘤治疗的顺利开展必不可少。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology,ASCO)指南指出,强迫患者进食通常会适得其反,导致恶心呕

吐症状加重并增加患者痛苦,应该以各种其他方式倾听和支持患者,鼓励患者根据自己的情况适当进食<sup>[39]</sup>。Ester 等<sup>[40]</sup>的研究显示,结合体能锻炼及行为学教育指导的营养支持治疗,有助于改善进展期肿瘤患者的生活质量和营养状态,提示多模态营养支持治疗将在未来成为临床实践的重要策略<sup>[41]</sup>。此外,在科学技术发展的当代,远程医疗系统与可穿戴电子设备使个体化营养支持治疗变得可行。我们在临床实践中,通过电子设备在患者出院后继续建立沟通,指导营养支持治疗和体能锻炼,并监督指导患者坚持营养支持治疗,及时防治相关并发症,取得了不错的治疗效果。

### 七、小结与展望

当前临床实践中,晚期胃肠肿瘤患者逐渐增多,常表现为营养不足、肌少症、恶病质等不同形式、不同程度的营养不良,影响患者的肿瘤治疗以及临床结局,这给临床营养治疗带来新的挑战。随着营养支持治疗理念和技术不断进步,治疗手段不断多样化,多学科协作不断加强,晚期胃肠肿瘤患者的营养管理会更加规范、合理,患者的营养状态和临床结局将获得有效改善。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- Gharagozlian S, Mala T, Brekke HK, et al. Nutritional status, sarcopenia, gastrointestinal symptoms and quality of life after gastrectomy for cancer - A cross-sectional pilot study[J]. Clin Nutr ESPEN, 2020, 37: 195-201. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.03.001.
- Zhang L, Lu Y, Fang Y. Nutritional status and related factors of patients with advanced gastrointestinal cancer [J]. Br J Nutr, 2014, 111(7): 1239-1244. DOI: 10.1017/S000711451300367X.
- 侯双雁, 黄世庆, 龙华, 等. 肿瘤化疗患者营养现状及营养支持治疗的调查[J]. 右江医学, 2019, 47(7):535-538. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2019.07.014.
- Gavazzi C, Colatruglio S, Valoriani F, et al. Impact of home enteral nutrition in malnourished patients with upper gastrointestinal cancer: a multicentre randomised clinical trial[J]. Eur J Cancer, 2016, 64: 107-112. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.05.032.
- Ferrer M, Anthony TG, Ayres JS, et al. Cachexia: a systemic consequence of progressive, unresolved disease[J]. Cell, 2023, 186(9):1824-1845. DOI:10.1016/j.cell.2023.03.028.
- Navari RM. Nausea and vomiting in advanced cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2020, 21(2):14. DOI: 10.1007/s11864-020-0704-8.
- Mahendran VJ, Stringer AM, Semple SJ, et al. Advances in the use of anti-inflammatory agents to manage chemotherapy-induced oral and gastrointestinal mucositis [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(14): 1518-1532. DOI: 10.2174/1381612824666180409093918.
- Jouinot A, Vazeille C, Durand JP, et al. Resting energy expenditure in the risk assessment of anticancer treatments[J]. Clin Nutr, 2018, 37(2): 558-565. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.01.007.
- Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, et al. Cancer-associated cachexia - understanding the tumour macroenvironment and microenvironment to improve management[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(4):250-264. DOI: 10.1038/s41571-023-00734-5.
- 谈善军, 严明月, 王俊杰, 等. 营养不良诊断 GLIM 标准在国内外的应用现状与展望[J]. 中华临床营养杂志, 2022, 30(1): 53-60. DOI: 10.3760/cma.j.cn115822-20210512-00104.
- Zhang S, Tan S, Jiang Y, et al. Sarcopenia as a predictor of poor surgical and oncologic outcomes after abdominal surgery for digestive tract cancer: a prospective cohort study[J]. Clin Nutr, 2019, 38(6):2881-2888. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.025.
- Han J, Tang M, Lu C, et al. Subcutaneous, but not visceral, adipose tissue as a marker for prognosis in gastric cancer patients with cachexia[J]. Clin Nutr, 2021, 40(9): 5156-5161. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.08.003.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age Ageing, 2019, 48(4):601. DOI: 10.1093/ageing/afz046.
- Zhang Z, Chen Z, Liu R, et al. Bcl-2 proteins regulate mitophagy in lipopolysaccharide-induced acute lung injury via PINK1/parkin signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 6579696. DOI: 10.1155/2020/6579696.
- 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/S1473-2045(10)70218-7.
- Tan S, Wang J, Zhou F, et al. Validation of GLIM malnutrition criteria in cancer patients undergoing major abdominal surgery: a large-scale prospective study[J]. Clin Nutr, 2022, 41(3):599-609. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.01.010.
- Tan S, Meng Q, Jiang Y, et al. Impact of oral nutritional supplements in post-discharge patients at nutritional risk following colorectal cancer surgery: a randomised clinical trial[J]. Clin Nutr, 2021, 40(1):47-53. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.038.
- 中华医学会肠外肠内营养学分会. 中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(13):946-974. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221116-02407.
- Körber J, Pricelius S, Heidrich M, et al. Increased lipid utilization in weight losing and weight stable cancer patients with normal body weight[J]. Eur J Clin Nutr, 1999, 53(9):740-745. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600843.
- Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer[J]. Clin Nutr, 2021, 40(5):2898-2913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.
- Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline[J]. Clin Nutr, 2022, 41(6): 1357-1424. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.02.015.
- Meng Q, Tan S, Jiang Y, et al. Post-discharge oral nutritional supplements with dietary advice in patients at

- nutritional risk after surgery for gastric cancer: a randomized clinical trial[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(1):40-46. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.04.043.
- [23] 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.
- [24] Miyata H, Yano M, Yasuda T, et al. Randomized study of the clinical effects of  $\omega$ -3 fatty acid-containing enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer[J]. *Nutrition*, 2017, 33: 204-210. DOI: 10.1016/j.nut.2016.07.004.
- [25] Baracos VE, Martin L, Korc M, et al. Cancer-associated cachexia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4:17105. DOI: 10.1038/nrdp.2017.105.
- [26] Crawford GB, Dzierzanowski T, Hauser K, et al. Care of the adult cancer patient at the end of life: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(4): 100225. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100225.
- [27] Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, et al. Systemic inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection[J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(6):1693-1707. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005175.
- [28] Kavalukas S, McClave SA. Immunonutrition vs standard nutrition for patients with cancer[J]. *Nutr Clin Pract*, 2023, 38(4):924-931. DOI: 10.1002/ncp.10963.
- [29] Ni Y, Lohinai Z, Heshiki Y, et al. Distinct composition and metabolic functions of human gut microbiota are associated with cachexia in lung cancer patients[J]. *ISME J*, 2021, 15(11):3207-3220. DOI: 10.1038/s41396-021-00998-8.
- [30] Plaza-Diaz J, Gomez-Llorente C, Fontana L, et al. Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(42): 15632-15649. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15632.
- [31] Zaharuddin L, Mokhtar NM, Muhammad Nawawi KN, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 131. DOI: 10.1186/s12876-019-1047-4.
- [32] Motoori M, Sugimura K, Tanaka K, et al. Comparison of synbiotics combined with enteral nutrition and prophylactic antibiotics as supportive care in patients with esophageal cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: a multicenter randomized study[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(5):1112-1121. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.03.023.
- [33] Relizani K, Mouisel E, Giannesini B, et al. Blockade of ActRIIB signaling triggers muscle fatigability and metabolic myopathy[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(8):1423-1433. DOI: 10.1038/mt.2014.90.
- [34] Kim-Muller JY, Song L, LaCarubba Paulhus B, et al. GDF15 neutralization restores muscle function and physical performance in a mouse model of cancer cachexia[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(1): 111947. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111947.
- [35] Little JP, Phillips SM. Resistance exercise and nutrition to counteract muscle wasting[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2009, 34(5):817-828. DOI: 10.1139/H09-093.
- [36] Hardee JP, Counts BR, Carson JA. Understanding the role of exercise in cancer cachexia therapy[J]. *Am J Lifestyle Med*, 2019, 13(1):46-60. DOI: 10.1177/1559827617725283.
- [37] Storck LJ, Ruehlin M, Gaeumann S, et al. Effect of a leucine-rich supplement in combination with nutrition and physical exercise in advanced cancer patients: a randomized controlled intervention trial[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(12):3637-3644. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.04.008.
- [38] Wheelwright SJ, Hopkinson JB, Darlington AS, et al. Development of the EORTC QLQ-CAX24, a questionnaire for cancer patients with cachexia[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2017, 53(2): 232-242. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.09.010.
- [39] 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.
- [40] Ester M, Culos-Reed SN, Abdul-Razzak A, et al. Feasibility of a multimodal exercise, nutrition, and palliative care intervention in advanced lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):159. DOI: 10.1186/s12885-021-07872-y.
- [41] 吴国豪. 全面推进全程营养管理在外科中的应用[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(11):1291-1294. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230928-00124.