·综 述·

乳清蛋白用于结直肠癌营养不良患者的研究进展

王瑶,杨宇*
(哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤内科,哈尔滨 150000)

【摘 要】 乳清蛋白是哺乳动物乳蛋白的主要成分,已被证实具有提高机体免疫力、抗自由基、延缓衰老、维持肾脏功能和促进伤口愈合等作用,同时还可防治高血压病、高血脂症、糖尿病、高黏血症。近年研究表明乳清蛋白在结直肠癌营养不良患者的治疗中起重要作用,可显著改善患者的营养状态,减少术后并发症发生以及放化疗所造成的不良反应,降低死亡率,本文综述了乳清蛋白特性以及用于结直肠癌营养不良患者的研究进展。

【关键词】 乳清蛋白;结直肠癌;营养支持;营养
【中图分类号】 TS2;R73 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.02.033

Research progress of whey protein in treatment of malnourished patients with colorectal cancer

WANG Yao, YANG Yu*
(Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000)

【Abstract】 Whey protein, the main fraction of the proteins in mammalian milk, is proven to improve body immunity, possess anti-free radical and anti-aging effects, maintain kidney function and promote wound healing, *etc*, but also can prevent hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, and hyperviscosity. In recent years, some studies have shown that whey protein plays an important role in the treatment of malnourished patients with colorectal cancer. It can significantly improve the nutritional status, reduce post-operative complications and mortality, and decrease the adverse reactions caused by chemotherapy in the patients. In this article, we reviewed the characteristics of whey protein and the relative researches in the treatment of malnourished patients with colorectal cancer.
【Key words】 whey protein; colorectal cancer; nutrition support; nutrition
Corresponding author: *YANG Yu*, *E-mail*: *yangy@medmail.com.cn*

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤,近年随着我国人民生活方式的改变,发病率和死亡率在逐年升高[1],目前发病率居第五位,死亡率居第三位[2]。结直肠癌患者约39.3%存在营养不良风险,其并发症发生率达62.0%[3],因此营养支持是综合治疗中的重要环节[4]。乳清蛋白含有多种生物活性成分,是优质蛋白质的最好来源,可为机体提供合成蛋白质所需的氮源,本文综述了乳清蛋白特性以及应用于结直肠癌营养不良患者的研究进展。

1 乳清蛋白

1.1 乳清蛋白的主要营养成分及功能

乳清蛋白属优质蛋白质,是以哺乳动物乳汁为原料生产乳酪过程中留在上清液中的副产物,每225 ml鲜奶中只能提取<1.5 g的乳清蛋白。其必需氨基酸种类齐全,氨基酸模式与人体相似,生物价高。因含有生物活性多肽而被誉为“蛋白之王”。它能有效改善患者营养状况,是临床管喂饮食中优质蛋白质的最佳来源[5]。乳清蛋白包括β-乳球蛋白、α-乳白蛋白、免疫球蛋白、乳铁蛋白、乳过氧化物酶、糖聚肽、血清白蛋白和其他蛋白质,对机体脂质代谢、糖代谢、非特异性防御屏障等都有积极的作用。β-乳球蛋白可刺激脂蛋白脂肪酶,减少脂肪在肠道的消化和吸收;α-乳白蛋白可促进钙、锌吸收;免疫球蛋白具有抗氧化、提高免疫力作用[6]。此外,乳清蛋白具有高浓度的支链氨基酸(branched chain amino acids,BCAAs),如亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸,是肌肉生长与修复的重要成分[7]。同时,乳清蛋白与酪蛋白的消化吸收不同,酪蛋白被胃酸沉淀凝集在胃中,总体胃排空时间较长。

收稿日期:2017-07-13;修回日期:2017-08-29
通信作者:杨宇,E-mail:yangy@medmail.com.cn

而乳清蛋白则被认为是“快速蛋白质”,可快速到达小肠,但在小肠的水解速度比酪蛋白缓慢,可被小肠充分吸收[8],消化速度快,利用率高,大大提高血浆中氨基酸的浓度。乳清蛋白在矿物质吸收、蛋白质合成、提高激素敏感性和降低血糖及血脂水平方面也发挥作用[9]。

1.2 乳清蛋白对蛋白质合成的作用

氨基酸组成是决定食物中蛋白质质量的重要因素。乳清蛋白富含人体需要的所有必需氨基酸,且氨基酸的比例与人体蛋白质接近,生物利用率高,在氨基酸组成、生物价、营养指数等方面均优于酪蛋白,能作为肠内营养制剂的优质氮源,纠正负氮平衡,在维持和提高机体免疫力、促进伤口愈合等方面发挥重要作用。

1.3 乳清蛋白对肌肉合成的作用

蛋白质是肌肉的主要成分,对于肌肉生长、代谢和修复都有重要意义。正常骨骼肌蛋白质合成和分解维持动态平衡,肌肉减少症时需增加蛋白质的摄入。D'Souza 等[10]的研究表明,补充蛋白质能促进肌肉蛋白质合成,且具有剂量效应。Burd 等[11]对乳清蛋白与酪蛋白进行比较,发现乳清蛋白在促进蛋白质合成方面更有效,可能与乳清蛋白中 BCAAs 水平高有关。

2 乳清蛋白在结直肠癌患者营养支持方面的应用

2.1 乳清蛋白在结直肠癌围手术期患者中的应用

恶性肿瘤本身的代谢特点及手术应激对机体的影响,常使机体出现分解代谢及能量消耗增加,呈明显负氮平衡、低蛋白血症、高糖血症,从而导致营养不良发生。Barbosa 等[12]发现结直肠癌患者术前普遍存在营养不良,超过30%的患者术前即发生营养不良,营养不良可增加感染、免疫应答减低、术后并发症增加、死亡率高等风险。同时营养不良进一步发展,可使患者对辅助化疗的耐受性减低,影响预后,延长住院时间,增加住院费用。Lohsiriwat 等[13]通过研究证实术前存在营养不良的结直肠癌患者术后胃肠道功能恢复时间延长,术后并发症发生率高。同时术后摄入量减低、肠梗阻、肠外瘘、吸收能力差和胃肠道体积丢失等因素可加重营养不良[14]。

乳清蛋白是适合肿瘤患者的优质蛋白质,有助于维持正氮平衡、促进肌肉蛋白质合成。Gillis 等[15]通过研究证实乳清蛋白营养支持和积极的康复运动可显著改善结直肠癌围手术期患者的步行能力和机体的恢复。同时康复运动主要的作用是刺激合成代谢,如果没有足够的底物,蛋白质合成就不能实现。而乳清蛋白的高效利用率对患者术后恢复很有益处,补充乳清蛋白可为机体提供优质蛋白质,促进机体的合成代谢,有利于提高患者功能性运动能力。

骨骼肌是瘦体组织的重要成分,占人体体质量的40%,是恶性肿瘤患者内源性氮丢失的主要部位。结直肠癌患者骨骼肌蛋白质的分解多于合成,机体往往出现严重低蛋白血症。Moghadamyeghaneh[16]和 Kong 等[17]通过研究证实术前白蛋白水平是结直肠癌患者术后死亡率的良好预测指标。如术前未纠正低蛋白血症,会增加术后并发症的发生,如手术部位感染、肠外瘘、静脉血栓形成等,同时也增加患者的死亡风险。术前营养支持可纠正低蛋白血症,术后营养支持则可改善大范围腹部手术后低蛋白血症的风险[18]。Hassan[19]证明补充乳清蛋白可显著改善腹膜透析患者营养状况和低蛋白血症,且患者耐受性良好。

2.2 乳清蛋白在结直肠癌患者化疗中的应用

抗肿瘤药物不良反应包括食欲不振、消化不良、吸收不良、营养不良、代谢问题等[20,21]。良好的营养状态是实施化疗的前提条件,同时化疗可减少肿瘤负荷,改善营养状况。化疗导致的营养不良与治疗耐受性相关[22],因体质量明显降低而终止化疗在临床很常见[23],因此营养评估及营养支持对结直肠癌患者实施化疗是必不可少的。Dobrila-Dintinjana 等[24]通过研究证实营养支持可改善结直肠癌患者化疗期间的营养状况,减少体质量丢失,延长患者生存期(19.1 *vs* 12.4 个月,$P=0.022$)。van der Werf 等[25]发现肌肉质量低在转移性结直肠癌患者中普遍存在,并与预后不良相关。化疗对肌肉质量有不利影响,有效的营养支持可减少转移性结直肠癌患者的肌肉损失。王萌[26]通过一项随机对照试验探究了乳清蛋白联合肠内营养制剂对肿瘤化疗患者营养支持的效果。两组患者化疗后其总蛋白、血红蛋白以及白蛋白水平均显著高于化疗前($P<0.05$);化疗后试验组的免疫球蛋白水平高于对照组,不良反应发生率明显低于对照组($P<0.05$)。研究表明营养支持可改善化疗患者的营养状况,乳清蛋白联合肠内营养制剂对肿瘤患者营养状况改善明显,并且可提高患者免疫力。

谷胱甘肽(glutathione,GSH)是一种抗氧化活性物质,抗氧化作用强,可抑制肿瘤的发生和发展,是体内自由基的“清道夫”。GSH 可增强淋巴细胞增殖、吞噬作用,以及细胞毒性 T 淋巴细胞的天然杀

伤活性[27]。乳清蛋白富含的半胱氨酸是合成 GSH 的关键因素,补充乳清蛋白可选择性地消耗肿瘤的 GSH,同时恢复正常组织中的 GSH 水平,使肿瘤细胞对放疗和化疗更敏感,因此,补充乳清蛋白可能是克服耐药的一个有前途的策略[28]。

总之,乳清蛋白特有的功效、良好的生物利用价值以及抗肿瘤活性,使得它在结直肠癌营养不良患者治疗中发挥重要作用,这也为结直肠癌患者营养治疗提供了一种新思路与选择。

【参考文献】

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al*. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87 – 108. DOI: 10.3322/caac.21262.

[2] Chen W, Zheng R, Zeng H, *et al*. Annual report on status of cancer in China, 2011[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 2 – 12. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.01.06.

[3] Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, *et al*. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer[J]. Br J Surg, 2010, 97(1): 92 – 97. DOI: 10.1002/bjs.6805.

[4] 吴国豪. 重视恶性肿瘤患者的营养不良及防治[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(18): 1145 – 1149. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20141360.
Wu GH. Malnutrition and nutritional support in cancer patients[J]. Chin J Clin Oncol, 2014, 41(18): 1145 – 1149. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20141360.

[5] Patel S. Emerging trends in nutraceutical applications of whey protein and its derivatives[J]. J Food Sci Technol, 2015, 52(11): 6847 – 6858. DOI: 10.1007/s13197-015-1894-0.

[6] Sousa GT, Lira FS, Rosa JC, *et al*. Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review[J]. Lipids Health Dis, 2012, 11(1): 67. DOI: 10.1186/1476-511X-11-67.

[7] Abrahão V. Nourishing the dysfunctional gut and whey protein[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2012, 15(5): 480 – 484. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328356b71e.

[8] Pal S, Ellis V. The acute effects of four protein meals on insulin, glucose, appetite and energy intake in lean men[J]. Br J Nutr, 2010, 104(8): 1241 – 1248. DOI: 10.1017/S0007114510001911.

[9] Hackney KJ, Bruenger AJ, Lemmer JT. Timing protein intake increases energy expenditure 24 h after resistance training[J]. Med Sci Sports Exerc, 2010, 42(5): 998 – 1003. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31 81c12976.

[10] D'Souza RF, Marworth JF, Figueiredo VC, *et al*. Dose-dependent increases in p70S6K phosphorylation and intramuscular branched-chain amino acids in older men following resistance exercise and protein intake[J]. Physiol Rep, 2014, 2(8): e12112. DOI: 10.14814/phy2.12112.

[11] Burd NA, Yang Y, Moore DR, *et al*. Greater stimulation of myofibrillar protein synthesis with ingestion of whey protein isolate v. micellar casein at rest and after resistance exercise in elderly men[J]. Br J Nutr, 2012, 108(6): 958 – 962. DOI: 10.1017/S0007114511006271.

[12] Barbosa LR, Lacerda-Filho A, Barbosa LC. Immediate preoperative nutritional status of patients with colorectal cancer: a warning[J]. Arq Gastroenterol, 2014, 51(4): 331 – 336. DOI: 10.1590/S000 4-280320140004.

[13] Lohsiriwat V. The influence of preoperative nutritional status on the outcomes of an enhanced recovery after surgery (ERAS) programme for colorectal cancer surgery[J]. Tech Coloproctol, 2014, 18(11): 1075 – 1080. DOI: 10.1007/s10151-014-1210-4.

[14] Truong A, Hanna MH, Moghadamyeghaneh Z, *et al*. Implications of preoperative hypoalbumin emia in colorectal surgery[J]. World J Gastrointest Surg, 2016, 8(5): 353 – 362. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i5.353.

[15] Gillis C, Loiselle SE, Fiore JF, *et al*. Prehabilitation with whey protein supplementation on perioperative functional exercise capacity in patients undergoing colorectal resection for cancer: a pilot double-blinded randomized placebo-controlled trial[J]. J Acad Nutr Diet, 2016, 116(5): 802 – 812. DOI: 10.1016/j.jand.2015.06.007.

[16] Moghadamyeghaneh Z, Hwang G, Hanna MH, *et al*. Even modest hypoalbuminemia affects outcomes of colorectal surgery patients[J]. Am J Surg, 2015, 210(2): 276 – 284. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.12.038.

[17] Kong CH, Guest GD, Stupart DA, *et al*. Colorectal preoperative surgical score (CrOSS) for mortality in major colorectal surgery[J]. ANZ J Surg, 2015, 85(6): 403 – 407. DOI: 10.1111/ans.13066.

[18] Critselis E, Panagiotakos DB, Machairas A, *et al*. Risk and predictive factors of hypoalbuminemia in cancer patients following extensive abdominal surgery despite total parenteral nutritional support[J]. Int J Food Sci Nutr, 2012, 63(2): 208 – 215. DOI: 10.3109/09637486.2011.618825.

[19] Hassan k. Does whey protein supplementation improve the nutritional status in hypoalbuminemic peritoneal dialysis patients? [J]. Ther Apher Dial, 2017, 21(5): 485 – 492. DOI: 10.1111/1744-9987.12552.

[20] Lee HO, Lee JJ. Nutritional intervention using nutrition care process in a malnourished patient with chemotherapy side effects[J]. Clin Nutr Res, 2015, 4(1): 63 – 67. DOI: 10.7762/cnr.2015.4.1.63.

[21] Pérez Camargo DA, De Nicola Delfín L, Ñamendys-Silva SA, *et al*. Nutritional status of patients with cancer of oral cavity[J]. Nutr Hosp, 2013, 28(5): 1458 – 1462. DOI: 10.3305/nh.2013.28.5.6591.

[22] Yamano T, Yoshimura M, Kobayashi M, *et al*. Malnutrition in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiotherapy is common and associated with treatment tolerability and anastomotic leakage[J]. Int J Colorectal Dis, 2016, 31(4): 877 – 884. DOI: 10.1007/s00384-016-2507-8.

[23] Wang CH, Wang HM, Pang YP. Early nutritional support in non-metastatic stage Ⅳ oral cavity cancer patients undergoing adjuvant concurrent chemoradiotherapy: analysis of treatment tolerance and outcome in an area endemic for betel quid chewing[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(6): 1169 – 1174. DOI: 10.1007/s00520-011-1192-y.

[24] Dobrila-Dintinjana R, Trivanovic D, Zeli'c M, *et al*. Nutritional support in patients with colorectal cancer during chemotherapy: does it work? [J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60(123): 475 – 480. DOI: 10.5754/hge1271.

[25] van der Werf A, Blauwhoff-Buskermolen S, Langius JA, *et al*. The effect of individualized nutritional counseling on muscle mass and treatment outcome in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial protocol[J]. BMC cancer, 2015, 15: 98. DOI: 10.1186/s12885-015-1092-5.

[26] 王萌. 乳清蛋白联合肠内营养制剂用于肿瘤化疗患者营养支持的效果观察[J]. 中国处方药, 2016, 14(11): 42 – 43. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2016.11.029.
Wang M. Observation of nutrition effect of enteral nutritional preparation combined with whey protein on tumor patients treated with chemotherapy[J]. J Chin Prescr Drug, 2016, 14(11): 42 – 43. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2016.11.029.

[27] Graf S, Egert S, Heer M. Effects of whey protein supplements on metabolism: evidence from human intervention studies[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2011, 14(6): 569 – 580. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834b89da.

[28] Cheng SH, Tseng YM, Wu SH, *et al*. Selective effects of whey protein concentrate on glutathione levels and apoptosis in rats with mammary tumors[J]. Food Chem Toxicol, 2017, 107(Pt A): 440 – 448. DOI: 10.1016/j.fct.2017.07.024.

(编辑: 王彩霞)