

· 论著 ·

DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2018.03.015

TPX2 基因表达对膀胱癌患者预后的影响

¹晏鑫, ¹郭梓鑫, ¹袁佳仪, ¹冯雨嘉, ¹李洁莉, ^{2,3}李胜 (¹武汉大学中南医院 / 武汉大学第二临床学院, 武汉 430071; ²武汉大学中南医院生物样本库, 武汉 430071; ³武汉大学中南医院泌尿外科, 武汉 430071)

摘要:目的 通过基因表达汇编公共数据库, 探讨 *Xklp2* 靶蛋白在膀胱癌中的表达情况, 并进一步探索其与膀胱癌临床病理特征的关系, 评价 *TPX2* 对膀胱癌术后患者预后评价的意义, 预测 *TPX2* 推动膀胱癌发生和发展机制。方法 从 NCBI 的基因表达汇编数据库收集膀胱肿瘤相关的公共数据集, 对其中的表达谱资料及相关临床资料进行分析; 基于 GSEA3.0, 使用基因富集分析方法, 分析 *TPX2* 调控的基因通路。结果 *TPX2* 在膀胱癌组织中为高表达 ($P < 0.0001$)。不同年龄 ($P=0.027$)、性别 ($P=0.040$)、T 分期 ($P=0.001$)、N 分期 ($P=0.013$)、进程 (progression, $P=0.002$) 和分级水平 (grade) 中, *TPX2* 的表达存在明显差异。*TPX2* 的表达水平与膀胱癌患者预后总生存率和是否复发相关 ($P < 0.05$); *TPX2* 表达水平高的样本富集了与精子发生、未折叠蛋白反应、PI3K/AKT/mTOR 通路、mTORC1 信号通路、胆固醇平衡、有丝分裂、糖酵解、G2M 检查点、E2F 转录因子、癌基因 myc 有关的基因集。结论 *TPX2* 在膀胱癌中为高表达, 与膀胱癌多个病理性指标相关, 且可以作为潜在的判断膀胱癌患者预后的标志物和治疗肿瘤的靶标。

关键词: 膀胱癌; *TPX2*; 病理; 预后

Expression of targeting protein for *TPX2* in bladder cancer and its clinical significance

¹YAN Xin, ¹GUO Zi-xin, ¹YUAN Jia-yi, ¹FENG Yu-jia, ¹LI Jie-li, ^{2,3}LI Sheng

¹Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China; ²Biological Repositories, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China; ³Urinary Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract: Objective To clarify the connection between *TPX2* expression and clinicopathological characteristics of bladder cancer, so as to evaluate the function of *TPX2* as a prognosis marker in bladder cancer. **Methods** GEO datasets were collected and expression profile and clinical information were analyzed. GSEA was conducted to explore the gene sets enriched in *TPX2* high-expression samples. **Results** The expression of *TPX2* was up-regulated in bladder cancer ($P < 0.0001$); *TPX2* expression was significantly associated with age, sex, T stage, N stage, progression, grade. Higher expression of *TPX2* indicated poor prognosis in bladder cancer. GSEA indicated that *TPX2* regulates gene sets associated with spermatogenesis, unfolded protein response, PI3K/AKT/mTOR signaling, mTORC1 signaling, cholesterol homeostasis, mitotic spindle, glycolysis, G2M checkpoint, E2F targets, myc targets. **Conclusions** *TPX2* is highly expressed in multiple tumors and functions as potential marker and target in diagnosis and treatment in bladder cancer.

Key words: Bladder cancer; *TPX2*; Pathology; Prognosis

TPX2 是分子量为 100kD 的基因, 其全称是 *Xklp2* 靶蛋白 (targeting protein for *Xklp2*), 是新近发现的一种受细胞周期调控, 与核增殖相关的蛋白^[1,2], *TPX2* 的主要功能是参与细胞有丝分裂的纺锤体微管^[3-6]。目前被证实胰腺癌、食管癌^[7]、乳腺癌^[8]、子宫内膜样腺癌^[9]等多种肿瘤中呈高或过表达^[10-12], *TPX2* 高表达影响肿瘤细胞的增殖、分化等过程^[13]。一些肿瘤中 (如甲状腺髓样癌^[14]) 还发现 *TPX2* 沉默后对癌细胞增殖、分化、侵袭的影响^[10,15]。基于以上, 通过收集并分析基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO) 相关

公共数据集, 研究 *TPX2* 在膀胱癌中的表达情况。并借助基因富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA), 预测 *TPX2* 在膀胱癌细胞中可能调控的基因集和信号通路, 判断 *TPX2* 能否作为膀胱癌患者预后的评价分子, 为进一步探究 *TPX2* 在肿瘤发生发展中的作用机制提供可行性线索和思路。

1 资料与方法

1.1 数据资料 通过 NCBI 的 GEO 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) 中下载膀胱癌的基因表达谱公共数据集 GSE13507^[16,17] (肿瘤组织 n=165) 和 GSE3167^[18] (肿瘤组织 n=41)。数据集 GSE13507 使用 Illumina 公司的 Illumina human-6 v2.0 expression beadchip 基因表达芯片, 该数据集包含了 165 例原发性膀胱癌患者的基因表达谱和性别、年龄及 TNM 分期等 (具体信息详见数据集)。GSE13507 用于 GSEA^[19,20] 分析。数据

项目基金: 湖北省卫生计生科研基金 (WJ2018H0033)

武汉大学珞珈青年学者科研基金 (351 人才计划)

武汉大学中南医院科技创新培育基金 (znp2017050)

通讯作者: 李胜, 电子邮箱: lisheng-znyy@whu.edu.cn

集 GSE3167 使用 Affymetrix 公司的 [HG-U133A] Affymetrix Human Genome U133A Array 基因表达芯片, 该数据集包含了 41 例膀胱癌组织的基因表达谱和 9 例正常组织的基因表达谱。在 GSE13507 中, *TPX2* 基因对应的探针为 ILMN_1792494; 在 GSE3167 中, *TPX2* 对应的探针为 210052_s_at。

1.2 临床相关性分析及基因富集分析 将 GSE13507 中数据分为正常组织 (n=10) 与膀胱癌组织 (n=165) 两组, 分析比较正常组织与膀胱癌组织中 *TPX2* 的表达水平, 为提高结果普适性, 将 GSE3167 中数据分为正常组织 (n=9) 与膀胱癌组织 (n=41) 两组, 同样进行 *TPX2* 的表达水平比较。我们使用 GSE13507 进行回顾性分析, 首先根据 *TPX2* 基因表达谱数据, 将样本的 *TPX2* 表达量进行由低到高的排序后, 根据中位数取前 83 例的样本作为低表达组, 后 82 例的样本作为高表达组。进一步分析 *TPX2* 基因与膀胱癌患者性别、年龄、分级水平、TMN 分期等的关系。在进行 GSEA 分析时, 我们使用 GSEA3.0 版本和数据集 GSE13507。肿瘤组织样本分组与回顾性分析保持一致 (高表达组: 82 例, 低表达组: 83 例), 借此研究 *TPX2* 的表达水平对各种生物通路基因集的影响。分析过程中, 参照基因集使用 GSEA 网站 MsigDB 数据库中获得的基因集, 按照 default weighted enrichment statistic 方法, 每次分析置换次数为 1000 次。

1.3 统计学处理及制图 本研究中制图使用 GraphPad Prism 5 软件, 数据分析处理使用 SPSS 21.0 软件。按数据集纳入的样本性质不同, 应选用适合的 *t* 检验类型。正常组织与膀胱癌组织的数据比较使用两独立样本 *t* 检验。在进行回顾性分析、组间比较时, 我们使用 2×2 列联表法, 使用卡方检验; 生存分析中, 使用 Log-rank (Mantel-Cox) 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 在 GSEA 中, 取 $P < 0.05$ 及错误发现率 (false discovery rates, FDR) < 0.25 的基因集作为显著富集的基因集。

2 结果

2.1 膀胱癌与正常组织中 *TPX2* 表达情况 在 GSE13507 中 (图 1A), *TPX2* 在膀胱癌中的具体值为 9.6530.1028, N=165; *TPX2* 在正常组织中的具体值为 7.6140.05350, N=10, $P < 0.0001$ 。在 GSE3167 中 (图 1B), *TPX2* 在膀胱癌中的具体值为 181.118.940, N=41; *TPX2* 在正常组织中的具体值为 95.848.407, N=9, $P=0.0426$ 。*TPX2* 基因在膀胱癌组织中的表达水平明显高于正常组织中的表达水平, 差异具有统计学意义。

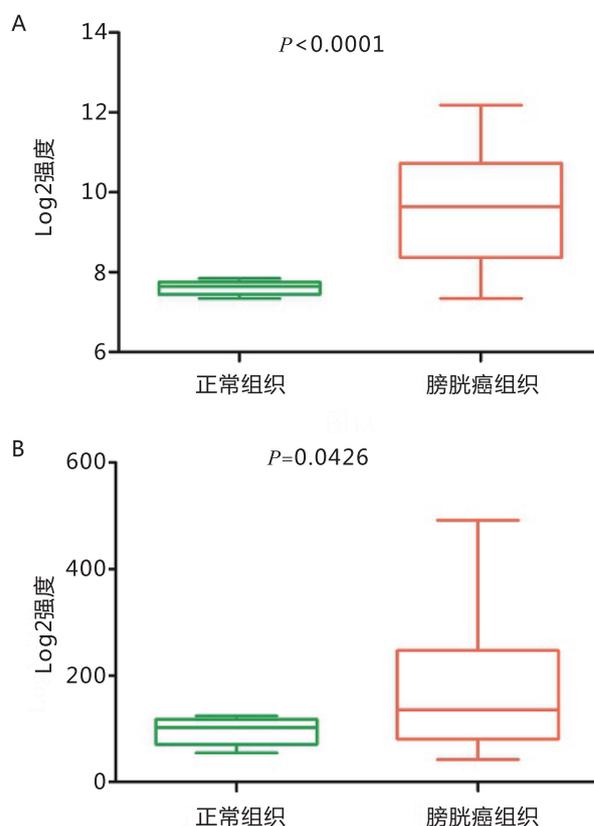


图 1 *TPX2* 在膀胱癌和正常组织中的表达水平

2.2 *TPX2* 与膀胱癌患者的临床病理相关性 回顾性分析中, 我们使用 GSE13507 的临床病理资料。如表 1 所示, *TPX2* 基因高表达组与低表达组在 M 分期 ($P=0.687$), 是否复发 (recurrence, $P=0.2$) 的分布方面无统计学差异, 但在不同年龄 ($P=0.027$)、性别 ($P=0.04$)、T 分期 ($P=0.001$)、N 分期 ($P=0.013$), 进程 (progression, $P=0.002$) 和分级水平 (grade) 中, *TPX2* 的表达均有显著性差异。

2.3 膀胱癌患者预后生存分析 在膀胱癌样本数据集 GSE13507 中, *TPX2* 高表达患者和低表达患者的五年生存率分别为 68.236%、92.105%、Log-Rank=15.07、 $P=0.0001$ 、HR=0.2499、95%CI: 0.1241-0.5034 (图 2A)。5 年无病生存率分别为 51.578%、70.209%、Log-Rank=8.961、 $P=0.0028$ 、HR=0.4792, 95%CI: 0.2961-0.7757 (图 2B)。以上结果说明 *TPX2* 低表达患者生存期更加优越。

2.4 膀胱癌患者 *TPX2* 基因 GSEA 分析 利用膀胱癌样本数据集 GSE13507, 运用 GSEA 方法, 分析 *TPX2* 表达水平对膀胱癌患者体内各种生物通路基因集的影响。参照基因集选用包含大量肿瘤信号通路基因集的“hallmark gene sets”, 发现 *TPX2* 高表达的样本富集了与精子发生、未折叠蛋白反应、PI3K/AKT/mTOR 通路 mtorc1 信号通路胆固醇平

衡、有丝分裂、糖酵解、G2M 检查点、E2F 转录因子、癌基因 *myc* 有关的基因集 (见表 2)。这说明 *TPX2* 可能通过调节膀胱癌患者的上述生物学过程或通路等方式, 进而影响膀胱癌的发生及发展过程。

表 1 *TPX2* 表达水平和膀胱癌患者的临床病理特征相关性 (例)

	指标	病人总数	<i>TPX2</i> 表达		χ^2	P
			高	低		
年龄 (岁)	≤ 55	29	9	20	4.902	0.027
	> 55	136	73	63		
性别	男	135	62	73	4.224	0.040
	女	30	20	10		
是否复发	是	36	17	19	1.639	0.200
	否	67	23	44		
是否进展	是	31	23	8	9.163	0.002
	否	134	59	75		
疾病分级	high	60	49	11	38.548	0.000
	low	105	33	72		
T 分期	Ta-T1	104	41	63	11.878	0.001
	T2-T4	61	41	20		
N 分期	N0	149	69	80	6.189	0.013
	N1-N3	15	12	3		
M 分期	M0	158	78	80	0.162	0.687
	M1	7	4	3		

注: GSE13507 样本数据集中有 62 例样本“是否复发”信息缺失, 有 1 例样本 N 分期显示为“Nx”, 表示该样本区域淋巴结情况无法评估, 故未纳入表格。

表 2 *TPX2* 高表达的基因集富集

基因集	富集分数	错误发现率	P 值
Spermatogenesis	-0.6343	0.0080	0.000
G2M checkpoint	-0.8492	0.0535	0.000
Myctargetsv2	-0.772	0.0365	0.012
Unfoldedproteinresponse	-0.7392	0.0274	0.004
E2F targets	-0.8871	0.0389	0.000
mTORC1signaling	-0.7244	0.0370	0.007
Myctargetsv1	-0.7853	0.0568	0.030
Cholesterolhomeostasis	-0.6958	0.0609	0.012
PI3K AKT_mTOR_signaling	-0.5829	0.0852	0.012
Mitotic spindle	-0.6258	0.0941	0.024
Glycolysis	-0.608	0.1277	0.025

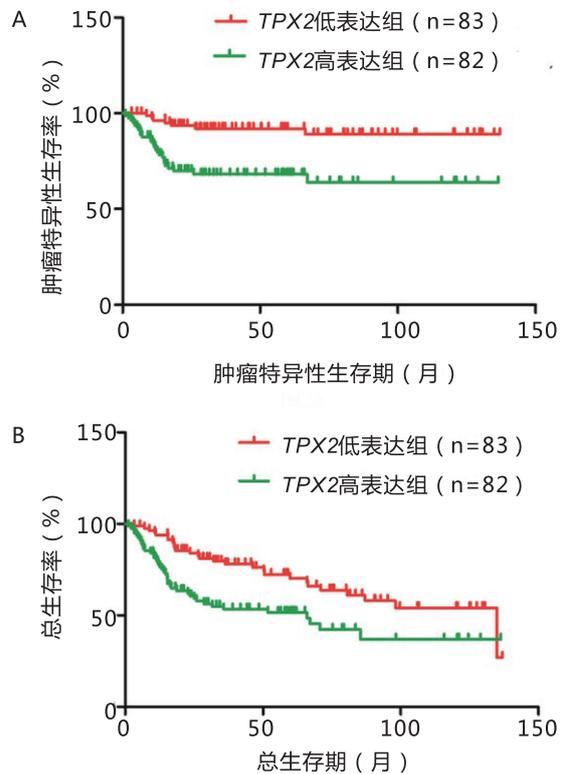


图 1 *TPX2* 表达水平与膀胱癌患者预后的关系
注: 膀胱癌患者的总生存率 (A), 膀胱癌患者各自的无病复发率 (B)

3 讨论

TPX2 是一种微管相关蛋白, 在细胞的丝分裂, 特别是纺锤体形成过程中起着至关重要的作用^[21]。纺锤体是于有丝分裂前初期产生, 末期消失的有丝分裂结构的一个成分。这与本研究中发现 *TPX2* 基因富集有丝分裂相关通路 (mitotic spindle) 是契合的。微管是纺锤体的主要元件之一, *TPX2* 参与细胞有丝分裂中微管的功能^[2], 它在细胞有丝分裂发生纺锤体的组装时扮演重要角色, 在组装完成之后又在维持纺锤体的完整性方面发挥重要作用^[22-24]。*TPX2* 主要表达于 S 期, 然后是 M 期和 G2 期^[11, 25]。某些研究表明, 它在肺癌进展过程中起致癌作用, 表达水平高低与肺鳞癌的病理分级、临床分期及是否有淋巴转移有关^[25, 26]。研究表明, 细胞中心体的异常扩增, 异倍体的形成以及细胞恶性转化可由 *TPX2* 的异常表达诱导, 借此 *TPX2* 可进一步促进细胞增殖, 影响细胞有丝分裂周期和凋亡, 其可能与肿瘤分化、转移和复发有关, 在胰腺癌、肝癌等多种肿瘤中都存在高表达现象^[13, 26-29]。某些文献也认为 *TPX2* 可能具有多种生物学功能, 其中包括有效调控凋亡相关蛋白^[30, 31]。肿瘤的发生发展过程中存在细胞的分化和凋亡调控失衡, 具体表现为抑制凋亡信号通路, 从而导致肿瘤凋亡受阻^[32]。黄天斌等人^[14]证实 *TPX2* 在甲

状腺乳头癌中呈高表达,且高表达水平与肿瘤大小和TNM分期密不可分。

膀胱癌是在膀胱黏膜上发生的泌尿系统常见恶性肿瘤之一^[33,34]。在我国泌尿系统肿瘤发病率中,膀胱癌高居第一,在西方国家其发病率位居第二位^[33,34]。截至2012年,就肿瘤登记区域而言,膀胱癌发病率为6.61/10万,位于恶性肿瘤发病率第9位^[33,34]。膀胱癌可见于任何年龄,甚至于儿童、婴幼儿。数据显示,膀胱癌发病率随年龄增长而增加,好发年龄段为50~70岁^[33,34]。因此,探索癌基因在肿瘤细胞中的表达情况很有必要。

本研究中,我们利用GEO数据集,借助其数据量丰富的特点,结合生物信息学,证实TPX2在膀胱癌样本中表达比正常膀胱组织更高(使用两个数据集进行TPX2表达水平的比较,分析结果普适性更高);揭示TPX2的表达与膀胱癌患者的年龄($P=0.027$)、性别($P=0.040$)、T分期($P=0.001$)、N分期($P=0.013$)、进程(progression, $P=0.002$)、分级水平(grade)等病理特征密切相关,生存期分析提示TPX2低表达的患者术后生存期更长,较不易复发;GESA则提示TPX2高表达的肿瘤细胞较低表达的肿瘤细胞有更强的增殖分裂能力,能富集与有丝分裂相关的通路,还可以调解胆固醇平衡、糖酵解过程及促进MYC和E2F等癌相关信号通路的激活,影响肿瘤的发生发展。上述结果提示TPX2可以作为诊断膀胱癌的标志物和潜在靶点。本研究为接下来对TPX2的基础和临床探索提供可行性线索和思路。为以后大样本、多中心,结合多因素分析的研究阐明膀胱癌预后评价中TPX2的作用奠定基础。

参考文献

1. 吴池华,李一,杨麟翰,等. TPX2基因调控p38MAPK信号通路抑制乳腺癌细胞增殖及促进凋亡的机制研究. 实用预防医学. 2017;(8):941-945.
2. Wei JH, Zhang ZC, Wynn RM, et al. GM130 -regulates golgi-derived spindle assembly by A-activating TPX2 and capturing microtubules. Cell. 2015;162(2):287-299.
3. Trieselmann N, Armstrong S, Rauw J, et al. Ran modulates spindle assembly by regulating a subset of TPX2 and Kid activities including Aurora A activation. J Cell Sci. 2003;116(Pt 23):4791-4798.
4. Vos JW, Pieuchot L, Evrard JL, et al. The plant TPX2 protein regulates prospindle assembly before nuclear envelope breakdown. Plant Cell. 2008;20(10):2783-2797.
5. Neumayer G, Nguyen MD. TPX2 impacts acetylation of histone H4 at lysine 16: implications for DNA damage response. PLoS One. 2014;9(11):e110994.

6. Neumayer G, Belzil C, Gruss OJ, et al. TPX2: of spindle assembly, DNA damage response, and cancer. Cell Mol Life Sci. 2014;71(16):3027-3047.
7. 刘红春,刘玉含,刘红彦,等. TPX2在食管鳞癌中mRNA的表达及与临床病理的关系. 第四军医大学学报. 2009;(20):2179-2181.
8. 张惠球,沈浩贤,刘奕生. TPX2蛋白在乳腺癌组织中的表达及意义. 中国医药指南. 2010;(11):27-28.
9. 张宾,赵海波,种道群,等. TPX2蛋白在子宫内膜样腺癌中的表达及其临床意义. 临床肿瘤学杂志. 2011;(4):335-337.
10. Warner SL, Stephens BJ, Nwokenkwo S, et al. Validation of TPX2 as a potential therapeutic target in pancreatic cancer cells. Clin Cancer Res. 2009;15(21):6519-6528.
11. Tonon G, Wong KK, Maulik G, et al. High-resolution genomic profiles of human lung cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(27):9625-9630.
12. Etemadmoghadam D, George J, Cowin PA, et al. Amplicon-dependent CCNE1 expression is critical for clonogenic survival after cisplatin treatment and is correlated with 20q11 gain in ovarian cancer. PLoS One. 2010;5(11):e15498.
13. Liang B, Zheng W, Fang L, et al. Overexpressed targeting protein for Xklp2 (TPX2) serves as a promising prognostic marker and therapeutic target for gastric cancer. Cancer Biol Ther. 2016;17(8):824-832.
14. 黄天斌,关善斌,黄新若,等. TPX2在甲状腺乳头状癌中的表达及其对甲状腺癌KAT细胞增殖能力的影响. 广东药科大学学报. 2017;(4):1-5.
15. 唐熹,张徽,刘莹. TPX2基因沉默对人肺腺癌A549细胞增殖的影响. 中国生物制品学杂志. 2012;(7):848-851.
16. Lee JS, Leem SH, Lee SY, et al. Expression signature of E2F1 and its associated genes predict superficial to invasive progression of bladder tumors. J Clin Oncol. 2010;28(16):2660-2667.
17. Kim WJ, Kim EJ, Kim SK, et al. Predictive value of progression-related gene classifier in primary non-muscle invasive bladder cancer. Mol Cancer. 2010;9:3.
18. Dyrskjot L, Kruhoffer M, Thykjaer T, et al. Gene expression in the urinary bladder: a common carcinoma in situ gene expression signature exists disregarding histopathological classification. Cancer Res. 2004;64(11):4040-4048.
19. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102(43):15545-15550.
20. Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson K, et al. PGC-1[alpha]-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. 2003;34(3):267-273.
21. Neumayer G, Belzil C, Gruss OJ, et al. TPX2: of spindle assembly, DNA damage response, and cancer. Cell Mol Life Sci. 2014;71(16):3027-3047.
22. Cocchiola R, Grillo C, Altieri F, et al. Upregulation of TPX2 by STAT3: identification of a novel STAT3 binding site. PLoS One. 2014;9(11):e113096.
23. 王军,刘志奎,窦常伟,等. miR-491通过下调Xklp2靶蛋白(TPX2)表达抑制肝癌细胞增殖、侵袭及迁移. 细胞与分子免疫

- 学杂志 . 2016;(4):512-517.
24. Gruss O J, Wittmann M, Yokoyama H, et al. Chromosome-induced microtubule assembly mediated by *TPX2* is required for spindle formation in HeLa cells. *Nat Cell Biol.* 2002;4(11):871-879.
 25. 常海平, 王敬芝, 田原, 等. *TPX2* 在宫颈癌中的表达及意义. *基础医学与临床.* 2012;(5):561-565.
 26. Ma Y, Lin D, Sun W, et al. Expression of targeting protein for *xklp2* associated with both malignant transformation of respiratory epithelium and progression of squamous cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(4):1121-1127.
 27. Aguirre-Portoles C, Bird A W, Hyman A, et al. *TPX2* controls spindle integrity, genome stability, and tumor development. *Cancer Res.* 2012;72(6):1518-1528.
 28. Chang H, Wang J, Tian Y, et al. The *TPX2* gene is a promising diagnostic and therapeutic target for cervical cancer. *Oncol Rep.* 2012;27(5):1353-1359.
 29. Yan L, Li S, Xu C, et al. Target protein for *Xklp2* (*TPX2*), a microtubule-related protein, contributes to malignant phenotype in bladder carcinoma. *Tumour Biol.* 2013;34(6):4089-4100.
 30. Liu Q, Yang P, Tu K, et al. *TPX2* knockdown suppressed hepatocellular carcinoma cell invasion via inactivating AKT signaling and inhibiting MMP2 and MMP9 expression. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(4):410-417.
 31. 纪红. 子宫内膜样腺癌中 *Xklp2* 靶蛋白和 Bax 的表达及意义. *中国老年学杂志.* 2015;(22):6444-6446.
 32. Ghobrial I M, Witzig T E, Adjei A A. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(3):178-194.
 33. 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析. *癌症进展.* 2013;(1):89-95.
 34. 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国膀胱癌死亡现状及流行趋势分析. *现代泌尿外科杂志.* 2013;18(3):228-232.

收稿日期: 2018-06-21
 本文编辑: 王筱萌

· 视频 ·

肿瘤患者的营养教育 (详见光盘)

丛明华 (国家癌症中心 / 中国医学科学院肿瘤医院)

肿瘤营养教育流程分为以下九个方面:

1. 营养不良的危害: 肿瘤患者营养不良导致增加感染率、术后并发症发生率增加、对放化疗的耐受性降低; 进一步导致治疗费用增多、健康状态下降、社会负担增加; 从而导致患者生存质量降低、死亡率增加。
2. 营养不良发生率: 中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会 23618 例肿瘤患者初步数据显示: 中国肿瘤患者营养不良发生率为 57.6%。
3. 营养不良的发生原因: 代谢异常、心理社会因素的影响、医护人员重视不足、患者营养误区多、治疗相关的营养代谢损伤等多个方面。
4. 营养不良的诊断: 欧洲营养不良诊断专家共识指出, 存在营养风险同时存在以下任一项可诊断营养不良, BMI < 18.5kg/m²、体重下降 > 10%、3 个月体重下降 > 5%+BMI<20 (< 70ys) 或 22kg/m² (> 70ys)、或者 3 个月体重下降 > 5%+FFMI < 15 (女) 或 17 (男)。
5. 膳食史回顾: 24h 膳食调查方法, 同时记录住院期间每日膳食摄入情况。
6. 如何估算每日营养需要量: 可采用间接测热法 (代谢车); 公式计算法 HarrisBenedict 计算公式、Mifflin-St Jeor 计算公式; 经验法则: 20~25kcal/(kg·d) 卧床、25~35kcal/(kg·d) 离床活动。
7. 营养不良诊疗路径: 美国肠外肠内营养学会指南推荐营养诊疗流程、营养不良的五阶梯治疗。
8. 营养监测方法: 快速反应参数: 如体重、实验室检查、摄食量、代谢率等, 每周检测 1~2 次; 中速反应参数: 如人体学测量、人体成分分析、影像学检查、肿瘤病灶体积、器官代谢活性、生活质量、体能及心理变化, 每 4~12 周复查一次; 慢速反应参数: 生存时间, 每年评估一次。
9. 肿瘤营养误区解答: 可参照国家卫生行业标准《恶性肿瘤患者膳食指导》执行。