

· 共识、指南与标准 ·

DOI:10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2024.04.007

肿瘤恶液质患者的营养治疗专家共识

中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会

摘要: 恶性肿瘤的恶液质发病率高, 约 20% 恶性肿瘤患者死于恶液质。持续性的骨骼肌消耗是恶液质的核心表现, 使得患者生活质量严重下降, 增加并发症的发生率和病死率。对肿瘤恶液质患者需明确诊断, 并进行分期及分级, 有益于患者的抗肿瘤治疗和营养治疗。肿瘤恶液质患者表现为低摄入量以及代谢异常, 均会导致蛋白及能量负平衡, 需要增加能量及营养素摄入以纠正能量及蛋白质的负平衡。密切的营养随访、营养咨询和对患者的营养教育是预防及治疗肿瘤恶液质的重要措施, 仅仅是对食物的不同选择, 以及对食物摄入量的认识, 就能使患者摄入更多的能量及营养素, 从而可能有助于改善患者营养状况。

关键词: 肿瘤恶液质; 营养治疗; 共识; ω -3 多不饱和脂肪酸; 支链氨基酸; L-谷氨酰胺; L-左旋肉碱; β -羟基- β -甲基丁酸盐

Expert consensus on nutritional therapy for cancer cachexia

Chinese Society of Nutritional Oncology, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition

Abstract: The incidence rate of cachexia in malignant tumors is high, and about 20% of patients with malignant tumors die of cachexia. Persistent skeletal muscle depletion is a core manifestation of cachexia, leading to a serious decline in the quality of life of patients, an increase in the incidence of complications and mortality. Clear diagnosis, staging, and grading are necessary for patients with malignant tumors, which is beneficial for their anti-tumor and nutritional treatments. Patients with malignant tumors exhibit low intake and metabolic abnormalities, both of which can lead to a negative balance of protein and energy. It is necessary to increase energy and nutrient intake to correct the negative balance of energy and protein. Close nutritional follow-up, nutritional counseling, and patient nutrition education are important measures for preventing and treating tumor cachexia. Simply choosing different foods and understanding their intake can help patients consume more energy and nutrients, which may help improve their nutritional status.

Key words: Tumor cachexia; Nutritional therapy; Consensus; Omega-3 polyunsaturated fatty acids; Branched chain amino acids; L-glutamine; L-carnitine; β -hydroxy- β -methylbutyrate

1 前言

多数肿瘤患者在病情进展过程中出现不可逆的食欲下降、体重丢失、营养状况恶化甚至死亡, 这就是肿瘤恶液质 (cancer cachexia, CC)^[1]。恶液质常伴发于恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、慢性心力衰竭、慢性肾功能衰竭、肝功能不全、艾滋病、风湿性关节炎等慢性疾病^[2]。其中, 恶性肿瘤的恶液质发病率高, 进展期肿瘤 60%~80% 可出现恶液质, 以胃癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、食管癌、结直肠癌等多见, 且约 20% 恶性肿瘤患者死于恶液质^[3-4]。实际上, 恶液质在肿瘤生长的早期阶段即可出现, 其

表现并不全是传统思想里的“骨瘦如柴”, 因此, 及时发现并早期干预对改善恶液质患者的治疗效果尤为重要。然而, 目前对于 CC 发病机制的研究不明确、分期评估较困难、治疗手段也有限, 为晚期 CC 患者的生存带来挑战^[3-4]。

CC 是一种恶性肿瘤并发的多因素复杂综合征, 目前比较公认的定义是以持续性骨骼肌消耗为特征, 伴或不伴有脂肪组织丢失, 常规营养治疗不能完全缓解, 最终可导致进展性功能损伤的多因素综合征^[3, 5]。持续性的骨骼肌消耗是恶液质的核心表现^[6], 可导致蛋白质合成减少和分解增加, 损伤组织和器官功能, 使得患者生活质量 (quality of life, QoL) 严重下降, 增加并发症的发生率和病死率^[7-8]。

2 恶液质的分期及分级

恶液质可在早期发现并及时干预, 一旦发展到晚期, 抗肿瘤治疗及营养治疗均难以奏效, 因此, 对恶液质的及时诊断和分期分级十分重要^[9]。2011

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2022YFC2009600, 2022YFC2009601)

通信作者: 石汉平, 电子邮箱: shihp@ccmu.edu.cn

摘自: 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会. 中国肿瘤营养治疗指南 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 181-191.

年发表了有关恶液质分期的国际共识^[5],2015 年中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会参照欧洲肿瘤恶液质临床指南及中国营养不良的标准等,将 CC 分为以下 3 期:恶液质前期、恶液质期、恶液质难治期^[10-11]。

2.1 恶液质前期 表现为厌食和代谢改变,6 个月内无意识体重丢失 $\leq 5\%$ 。进展风险取决于肿瘤类型和分期、系统性炎症的存在、低摄入量、对抗肿瘤治疗的无反应。

2.2 恶液质期 6 个月内无意识体重丢失 $>5\%$ (排除单纯饥饿);或 BMI $<20\text{ kg/m}^2$ (我国 BMI $<18.5\text{ kg/m}^2$),6 个月内体重丢失 $>2\%$;或四肢骨骼肌指数符合肌肉减少症诊断标准(男性 <7.26 ;女性 <5.45),同时体重丢失 $>2\%$;常有摄食减少或系统性炎症。

2.3 恶液质难治期 肿瘤持续进展,对治疗无反应;分解代谢活跃,体重持续丢失无法纠正。世界卫生组织体力评分 3 分或 4 分,预期生存期不足 3 个月^[12]。恶液质期与恶液质难治期的临床表现为厌食、恶心、呕吐、体重丢失、骨骼肌与脂肪丢失、贫血、抗肿瘤药物抵抗等,终末期表现包括疼痛、呼吸困难或器官功能衰竭。需说明,并非所有肿瘤患者都经历这 3 个阶段,且由于精确测量体成分较难开展,临床上将体重丢失作为恶液质最主要的临床表现。近期,我国学者周婷等^[13]提出了一种简便易行的肿瘤恶液质分期评估工具,对患者的治疗和预后具有积极作用。

恶液质不仅要分期,还需要进行分级,即恶液质的严重性,包括以下 3 个方面:体重丢失及蛋白质消耗的速率、能量储备量及摄入量、炎症情况。欧洲肠外肠内营养学会(European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN)指南通过体重丢失的比例和体质指数水平将患者分为 0~4 级(0 级预后最佳,4 级预后最差),可用于预测晚期肿瘤患者的总生存率^[14]。

3 恶液质的评估

在对 CC 进行营养治疗前,需要对其进行评估,包括对体重丢失(包括肌肉量及力量)、摄入量(包括厌食情况)及炎症状态的全面评估^[14-15]。目前对肿瘤患者恶液质状态的评估可以利用以下几种方法:美国饮食协会制订了患者主观整体评估(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)^[16],通过调查问卷明确造成摄入不良的

其他可逆因素。厌食/恶液质治疗的功能性评估(functional assessment of anorexia-cachexia therapy, FAACT)^[17]是在肿瘤普适性量表基础上针对厌食/恶液质所制订的量表,在许多临床试验中已被使用。美国膳食协会和中国抗癌协会肿瘤营养与支持专业委员会建议将 PG-SGA 作为肿瘤患者,尤其是 CC 患者的营养筛查与评估方法,并建议每位肿瘤患者按照中国抗癌协会肿瘤营养与支持专业委员会制订的肿瘤患者营养治疗临床路径进行营养不良的筛查与评估,同时将 FAACT 作为厌食症/恶液质治疗的功能性评估方法^[18]。此外,对恶液质患者体成分的评估还可以采用双能 X 线吸收测定法(dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA)和生物阻抗分析法、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及全身钾含量法,其中 DEXA 和 CT 被视作评估肿瘤患者机体组成的“金标准”,是测定机体瘦体组织或骨骼肌含量及进行营养评估的有效方法^[19-20]。

4 恶液质的治疗

2017 年 ESPEN 专家组进一步提出改进肿瘤患者营养状况的 3 个关键因素,针对所有肿瘤患者均应进行早期监测、及时发现患者营养不良风险;对肿瘤患者进行全面营养评估,包括恶液质评估、人体成分、炎症指标等;对肿瘤患者进行多途径、个体化介入营养治疗^[21]。目前针对恶液质的治疗手段主要包括药物干预、营养干预、运动及心理干预等^[22-23]。

代谢改变是 CC 患者最重要的病因之一,故逆转这些代谢改变的调节药物是研究的热点,包括促食欲药物(孕激素制剂等)、促胃动力药物(甲氧氯普胺等)、甾体激素(糖皮质激素)、非甾体抗炎药(如沙利度胺)等,但必须考虑可能的不良反应,目前并没有药物在 CC 中具有已被证实的疗效。欧洲肿瘤恶液质临床治疗指南明确推荐:在难治性恶液质患者中短期使用孕激素类药物或类固醇类药物可改善患者厌食症状。

营养治疗不仅有利于提高肿瘤患者免疫力、改善生活质量、减少并发症,且在降低医疗费用方面亦有益处,因此营养物质补充在肿瘤营养不良患者营养干预中的作用一直是研究热点之一。一项系统综述发现,是否添加营养物质对进展期睾丸癌患者体重丢失并无影响,而补充维生素、 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)、左旋肉

碱等物质可不同程度改善患者生存和 QoL^[24]。目前,针对 CC 患者的营养干预措施包括营养咨询及营养教育、口服营养补充(oral nutritional supplements, ONS)、肠内营养和肠外营养等^[25]。目前的一般观点是,营养治疗无法完全逆转已经发生的恶液质,对于肿瘤患者进行营养治疗是为了防止机体营养状况的进一步恶化;对于机体消耗严重、肿瘤已累及多个器官的患者,营养治疗只是起到延缓自身消耗的作用。恶液质营养治疗的最终目标是逆转体重丢失和肌肉丢失;对难治性恶液质主要是减轻患者恶液质相关症状,提高 QoL。营养实施的途径应遵循中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会提供的营养不良五阶梯治疗原则进行,当下一阶梯无法满足患者 60% 的目标需要量 3~5 d 时,应选择上一阶梯进行治疗。

运动可增加胰岛素敏感性,提高蛋白合成效率,使机体抗氧化酶活性增强,减轻炎症反应,提高免疫反应^[26],因此运动干预联合营养治疗的模式可能成为治疗恶液质的有效手段^[27]。此外,研究显示,10%~79% CC 患者伴随心理负担或调节障碍,具有恐惧、紧张、焦虑等精神症状^[28],适当的心理疏导、社会支持可改善患者的心理状态,使其更加积极地面对疾病^[29]。

5 证据

5.1 营养咨询、营养教育 尽管营养治疗预防或逆转 CC 患者的体重丢失,提高 QoL,延长生存期的证据不多,但仍有一些临床研究证据支持营养咨询及营养治疗的有效性。研究表明,由专业营养师(配合临床医师)开展的对患者的密切随访(包括对营养状况的关注、营养咨询、饮食指导)可能提高患者 QoL,甚至延长生存期。通过营养咨询和饮食指导从而增加能量和蛋白质的摄入已被证明是有效的,能改善肿瘤患者的营养状况。

几项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[30-32]结果显示,强化营养咨询能明显增加患者的营养摄入量,增加体重并改善 QoL,避免后续治疗的中断,使患者获益。另一项纳入 10 项 RCT 的系统评价研究结果显示,对头颈部肿瘤患者放疗期间进行个体化的强化营养咨询,患者营养状态和 QoL 均明显改善^[33]。Ravasco P 等^[34]的一项针对小样本人群的 RCT 研究发现,长期、密切、个体化的营养咨询和营养治疗不仅可以改善肿瘤患者的营养不良、减少肿瘤治疗并发症、提高 QoL,并

且显著延长了患者的生存时间。近期 Tanaka N 等^[35]的一项研究发现,早期强化营养干预、饮食咨询教育和补充 ONS 对预防晚期肺癌患者接受化疗后体重丢失有明显作用,同时可改善患者治疗反应性、生活质量,延长生存期。

5.2 口服营养补充 但当强化营养咨询改善经口进食仍无法满足机体的营养需求时,建议应用 ONS 来加强营养补充^[14]。一项荷兰疾病相关性营养不良患者实施 ONS 的研究发现,ONS 可将全国医疗费用降低 18.9%^[36];美国的类似研究则发现 ONS 可将住院时间缩短 21%、医疗费用减少 21.6%^[37]。恶液质的一个重要特征是肌肉的持续消耗,而 ONS 是最简便的能量及蛋白质补充方法。直接口服复方氨基酸可明显提高患者的瘦体组织,其机制与提高机体胰岛素敏感性及胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)促进合成代谢有关^[38]。美国肿瘤学会知情选择指导指出,大多数进展期肿瘤患者需调整饮食模式以适应营养需求,有效控制症状及不良反应。对于不能摄入足够固体食物满足营养需求时,建议补充营养剂^[14]。

ONS 能改善肿瘤患者的营养状态,提高肿瘤患者对放化疗等的耐受性,甚至延长肿瘤患者的生存时间并改善 QoL^[39]。3 项针对 ONS 的 RCT 研究结果显示,与对照组相比,免疫增强型 ONS(含鱼油等免疫营养成分)不仅能改善肿瘤患者营养状态,对降低机体炎症反应、提高机体功能和改善 QoL 也具有积极作用^[40-42]。Parsons EL 等^[43]研究发现,适当的饮食建议和 ONS 可改善营养不良患者的 QoL 和营养摄入。最近的一项单中心、随机研究显示,在接受放疗或放疗联合全身治疗的头颈部肿瘤患者中,营养咨询联合 ONS 组患者总蛋白总能量摄入、营养状况、卡氏评分、QoL 评分及治疗耐受性等均有明显改善^[44]。

5.3 肠内营养 肠内营养指从消化道给予特殊医学用途配方食品,途径包括口服及管饲,后者有鼻胃管(nasogastric tube, NGT)、鼻肠管、经皮内镜下胃造瘘(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)、经皮内镜下空肠造瘘(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEJ)等。

欧洲肿瘤恶液质临床治疗指南推荐首选肠内营养^[21]。对于预计患者禁食>7 d,或预计经口摄食无法达到足够摄入量(至少达 60% 的估计能量消耗)>10 d 者,应给予肠内营养。指南亦指出,对难

治性恶液质患者提供促食欲药物和肠内营养时并不会增加其进食相关的痛苦。

Strasser F^[45]表示,对于晚期患者的支持需要考虑伦理问题,包括自主性(患者自主决定是否接受医疗),益处(是否能给患者带来大的益处),兼顾公平(所需要的资源对于所获得的益处是值得的)。即使首选肠内营养,也应注意不良反应,包括误吸、肺炎、腹泻、梗阻、肠管堵塞、痿、呕吐、电解质紊乱、感染等。

5.4 肠外营养 对于进行化疗的营养不良的肿瘤患者,如果无法实施肠内营养,建议给予全肠外营养或补充性肠外营养。

Lundholm K 等^[46]的研究表明,ONS 联合家庭肠外营养可延长 CC 患者的生存时间,使能量平衡,体脂肪增加,身体活动能力增加。Shang E 等^[47]对给予姑息化疗/放疗的肿瘤患者提供 ONS 加上补充性肠外营养(需要量的 30%),结果显示可改善患者 48 周后的人体成分、QoL 和生存率。Hasenberg T 等^[48]研究表明,对于姑息治疗的进展期结直肠癌患者早期给予补充性肠外营养,可提高患者 QoL,改善化疗相关不良反应,并改善患者人体成分。但对于难治性恶液质,或预期生存期不足 2 个月的肿瘤患者,Bosaeus I^[49]认为肠外营养不仅不会带来生存获益,反而常导致并发症,尤其会增加感染并发症。ESPEN 指南推荐肠外营养用于肠功能衰竭的患者和预计生存期超过 2 个月,且营养不良可导致生存期缩短的肿瘤患者。

美国肿瘤学会指出对于患者知情选择肠外营养,要注重个体化及对可能的并发症风险要充分认识。美国肠外与肠内营养学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)及美国营养学会均提示肠外营养的应用要有选择性及警示性。针对进展期肿瘤患者,肠外营养在极少数情况下需要应用,大部分情况不推荐使用,特别是对于难治性恶液质,肠外营养所带来的不良反应往往大于益处。

5.5 能量、营养物质及特殊营养素的应用 ESPEN 肿瘤患者营养指南提出,肿瘤患者的能量需求仍类似于健康人群,介于 25~30 kcal/(kg·d)之间,对于卧床患者则可按照 20~25 kcal/(kg·d)来估算总能量需求^[14]。针对中重度营养不良的胃肠肿瘤患者的研究发现,常规饮食基础上增加 20 kcal/(kg·d)非蛋白质能量的高脂流质饮食,可能有助于维持患者

的体重、去脂体重和体细胞质量^[50-51]。

肿瘤患者的蛋白质目标需要量为 1.0~2.0 g/(kg·d)。补充蛋白质/氨基酸可降低患者死亡率、改善蛋白质代谢、提高血浆蛋白质水平及提高抗肿瘤治疗耐受性。Weijs PJ 等^[52]开展的一项研究显示,蛋白质及能量双达标可以减少 50% 的死亡率,而单纯能量达标不能减少死亡率。这个研究虽然是针对危重病患者,但是其结果对恶液质患者有借鉴作用,充分说明了蛋白质及能量双达标的重要性。Bozzetti F 等^[53]综合多项研究认为,CC 患者蛋白质的总摄入量(静脉+口服)应该达到 1.8~2.0 g/(kg·d)。严重营养不良肿瘤患者的短期冲击营养治疗阶段,蛋白质给予量应达到 2.0 g/(kg·d);轻中度营养不良肿瘤患者的长期营养补充治疗阶段,蛋白质给予量应该达到 1.5 g/(kg·d)[1.25~1.7 g/(kg·d)]。日常饮食不足时,应该 ONS,仍不足时应该给予静脉补充。

(1) ω -3 多不饱和脂肪酸:炎症反应在恶液质的发生、发展中起重要作用,在体重丢失的肿瘤患者中炎症反应程度非常强烈,炎症状态所介导的高分解代谢大量消耗了患者摄入的营养。具有抗炎效应的 ω -3 PUFA,包括二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA),在缓解恶液质中的效应也有所研究^[54]。

Fearon KC 等^[55]在晚期胃肠癌、肺癌中的研究显示,8 周治疗期间 EPA 试验组在生存率、体重及其他营养有关参数上并没有得到显著改善,但体重这个主要结局指标差异不显著($P=0.066$)。Fearon KC 等^[56]观察了富含 ω -3 PUFA 和抗氧化剂的 ONS 对胰腺癌患者体重丢失和瘦体组织丢失的影响。结果显示,瘦体组织重量的改变与血浆 EPA 含量间存在线性关系,表明 ω -3 PUFA 摄入增加会使机体蛋白质的沉积也增加。此外,当体重改变与饮食蛋白质摄入量有关时,仅仅与那些额外摄入了 ω -3 PUFA 的患者表现出正相关性,即蛋白质与 ω -3 PUFA 协同发挥促进机体蛋白质合成的效应。EPA 具有抗炎,降低蛋白水解诱导因子(proteolysis-inducing factor, PIF)产生,阻止骨骼肌分解的作用,提高恶液质患者 QoL^[57]。ASPEN 指南推荐使用 EPA,但在 ESPEN 指南中没有被明确推荐,EPA 单独给予的效果仍有意见分歧,在现阶段作为综合治疗的一环是被认同的。

(2) 支链氨基酸: 3 种常见支链氨基酸 (branched-chain amino acids, BCAA) 是亮氨酸、缬氨酸和异亮氨酸。CC 患者由于骨骼肌分解, 其血浆 BCAA 水平往往升高, 补充外源性 BCAA 可抑制蛋白分解, 同时促进蛋白合成, 具有改善食欲的效果。

Hunter DC 等^[58]报道, 9 例腺癌患者分别先后给予普通全肠外营养 (含 BCAA 19%) 或富含 BCAA 的全肠外营养 (BCAA 50%), 结果显示高 BCAA 组酪氨酸氧化下降 (提示蛋白质利用改善)、蛋白质及白蛋白合成增加, 说明 BCAA 对 CC 有明显的正效应。还有报道显示口服补充 BCAA 似乎可以缩短住院时间, 降低发病率并改善 QoL, 但死亡率没有变化^[59]。但是, 2011 年一项随机对照研究并未发现添加 BCAA 能显著改善患者的瘦体组织^[60]。2007 年发表的另一项随机双盲对照研究也并未发现添加 BCAA 能显著改善恶液质患者瘦体组织或肌肉蛋白合成^[61]。

(3) L-谷氨酰胺: 有研究报道, 应用谷氨酰胺可增强危重患者机体的免疫功能, 加强肠道免疫屏障, 减少机体蛋白质的消耗^[62]。通过添加海洋鱼低聚肽和小麦低聚肽提高谷氨酰胺含量的高蛋白肠内营养配方, 可以在补充蛋白质的同时减少机体蛋白质的消耗, 增强患者免疫功能。Yoshida S 等^[63]开展的基础和临床研究结果显示, 荷瘤大鼠尽管谷氨酰胺产量升高、精氨酸向谷氨酰胺转化增加, 但是血浆及肌肉谷氨酰胺水平降低; 化疗期间经肠外营养补充谷氨酰胺可以降低整体蛋白质降解; 食管癌患者放化疗期间口服补充谷氨酰胺可增强淋巴细胞有丝分裂功能、降低肠道黏膜通透性。近期 Sayles C 等^[64]进行的 meta 分析显示, 纳入的 15 项研究中 11 项表明口服谷氨酰胺在预防肿瘤放化疗相关黏膜炎方面有效, 可显著降低 2、3 或 4 级黏膜炎的发生率, 同时改善患者体重丢失及反应持续时间等。

(4) L-左旋肉碱: Gramignano G 等^[65]对 12 例进展期肿瘤患者每天给予肉碱 6 g, 连续 4 周, 发现肉碱可改善患者食欲、瘦体组织和疲劳。Cruciani RA 等^[66]在 27 例肉碱缺乏的进展期肿瘤患者中的研究发现, 添加肉碱可改善肿瘤患者的疲劳、睡眠和抑郁症状。

(5) β -羟基- β -甲基丁酸盐: β -羟基- β -甲基丁酸盐 (β -hydroxy β -methyl butyrate, HMB) 可以抑制蛋白酶体活性, 激活蛋白质合成和骨骼肌生

长, 减少恶液质患者瘦体组织的流失。针对晚期实体瘤恶液质患者 ($n = 32$) 的研究发现, 补充 HMB (3 g/d) 联合精氨酸和谷氨酰胺的患者平均体重增加 (0.95 ± 0.66) kg, 去脂体重增加 1.12 kg, 而补充等氮非必需氨基酸的对照组患者同期内去脂体重丢失了 1.34 kg。这种逆转肿瘤相关肌肉流失的作用在补充 4 周后即出现, 且在整个 24 周的研究中一直存在^[67]。另一项纳入 472 例晚期肺癌和其他肿瘤患者的类似研究发现, 补充 HMB、精氨酸、谷氨酸后, 生物阻抗和皮肤皱褶测量显示的瘦体组织有升高趋势, 但由于有 63% 的患者没有完成研究, 尚难以据此结果评估 HMB、精氨酸、谷氨酸逆转或预防肿瘤恶液质的有效性^[68]。

5.6 多学科联合治疗 尽管营养治疗一定程度上可增加能量的摄入并持续一定时间, 但它并不能从根本上解决分解代谢问题, 即以营养治疗来削弱肿瘤诱导的分解作用是有限的。药物治疗可减少厌食, 削弱全身性炎症, 减少骨骼肌肉分解代谢或刺激肌肉蛋白合成代谢, 可能会减缓消耗的进程^[49]。

因此, 预防及改善 CC 可能需要多学科联合方式和早期干预, 肿瘤内科、外科、营养治疗、心理干预等手段协同才能延缓肿瘤患者的疾病进展^[69]。

6 推荐意见

6.1 对肿瘤恶液质患者需明确诊断, 并进行分期及分级, 有益于患者的抗肿瘤治疗和营养治疗。(A)

6.2 推荐 PG-SGA 作为肿瘤恶液质患者的营养评估方法。(A)

6.3 肿瘤恶液质患者表现为低摄入量以及代谢异常, 均能导致蛋白及能量负平衡, 需要增加能量及营养素摄入以纠正能量及蛋白质的负平衡, 高能量密度 (2.0 kcal/ml)、高蛋白及高脂肪源能量配方可减少入液量, 增加患者依从性。(A)

6.4 推荐增加蛋白质摄入, 支持 BCAA 的证据目前尚不充分。(B)

6.5 密切的营养随访、营养咨询和对患者的营养教育是预防及治疗肿瘤恶液质的重要措施, 仅仅是对食物的不同选择, 以及对食物摄入量的认识, 就能使患者摄入更多的能量及营养素, 从而可能有助于改善患者营养状况。(A)

6.6 对于肿瘤恶液质患者不能摄入足够食物满足营养需求时, 建议补充营养剂, 以 ONS 为首选, 可提高液体能量密度 (2.0 kcal/ml)。(A)

6.7 当肿瘤恶液质患者饮食调整及 ONS 总能量摄

人不及标准量的 60% 达到 7 d 时,建议管饲肠内营养,不能增加进食相关的痛苦。(B)

6.8 对于肠功能衰竭和预计生存期超过 2 个月,且营养不良可导致生存期缩短的肿瘤恶液质患者,推荐应用肠外营养。(B)

6.9 肿瘤恶液质患者在饮食、ONS 或管饲肠内营养不足的情况下,推荐给予补充性肠外营养。(B)

6.10 对进展期肿瘤恶液质患者选择肠外营养,要注重个体化及充分认识可能的并发症风险。(C)

6.11 对于肿瘤恶液质患者,富含 ω -3 PUFA 的膳食、肠内营养或肠外营养制剂可能是有益的,在保证总能量摄入的情况下可能更加有效,但仍没有足够的证据推荐其在恶液质肿瘤患者中应用,但也并没有在膳食补充剂的应用过程中发现严重不良反应。(B)

6.12 肿瘤恶液质药物治疗应在临床医生建议下实施,包括:促食欲药物、促胃动力药物、甾体激素、非甾体抗炎药,但必须考虑可能的不良反应。(B)

6.13 对各期肿瘤恶液质患者,除营养治疗外的非药物治疗,推荐包括鼓励适当锻炼、心理干预等。(A)

6.14 改善肿瘤恶液质可能需要多学科联合的方式和更早开始的干预。(C)

6.15 治疗肿瘤恶液质的最佳方法是治愈肿瘤。对于持续进展患者,需慎重考虑是否采用姑息抗肿瘤治疗,不推荐为减轻恶液质而进行抗肿瘤治疗。(C)

6.16 进展期肿瘤患者,无论恶液质前期或恶液质期的高危人群,均应进行营养、药物及非药物治疗,包括通过营养咨询、营养教育等预防营养不良,以及治疗引起营养不良的原发疾病。(C)

执笔人:

崔久崧(吉林大学第一医院)

共识专家组成员(以姓氏笔画为序)

于世英(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

石汉平(首都医科大学附属北京世纪坛医院)

丛明华(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)

江华(电子科技大学附属医院·四川省人民医院)

庄则豪(福建医科大学附属第一医院)

刘明(哈尔滨医科大学附属第二医院)

刘凌翔(南京医科大学第一附属医院)

许红霞(陆军军医大学大坪医院)

李铎(青岛大学营养与健康研究院)

李薇(吉林大学第一医院)

陈伟(中国医学科学院北京协和医院)

张小田(北京大学肿瘤医院)

崔久崧(吉林大学第一医院)

陶晔璇(上海交通大学附属新华医院)

参考文献

- [1] PETRUZZELLI M, WAGNER E F. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia[J]. Genes Dev, 2016, 30(5): 489-501.
- [2] SCHERBAKOV N, DOEHNER W. Cachexia as a common characteristic in multiple chronic disease[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9(7): 1189-1191.
- [3] PENET M F, BHUJWALLA Z M. Cancer cachexia, recent advances, and future directions [J]. Cancer J, 2015, 21(2): 117-122.
- [4] BARACOS V E, MARTIN L, KORC M, et al. Cancer-associated cachexia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 17105.
- [5] FEARON K, STRASSER F, ANKER S D, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5): 489-495.
- [6] BARACOS V E, MAZURAK V C, Bhullar A S. Cancer cachexia is defined by an ongoing loss of skeletal muscle mass[J]. Ann Palliat Med, 2019, 8(1): 3-12.
- [7] TAKAYAMA K, ATAGI S, IMAMURA F, et al. Quality of life and survival survey of cancer cachexia in advanced non-small cell lung cancer patients-Japan nutrition and QOL survey in patients with advanced non-small cell lung cancer study[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(8): 3473-3480.
- [8] KIMURA M, NAITO T, KENMOTSU H, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(6): 1699-1708.
- [9] ZHOU T, YANG K, THAPA S, et al. Differences in symptom burden among cancer patients with different stages of cachexia[J]. J Pain Symptom Manage, 2017, 53(5): 919-926.
- [10] ARGILES J M, LOPEZ-SORIANO F J, BUSQUETS S. Mechanisms to explain wasting of muscle and fat in cancer cachexia[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2007, 1(4): 293-298.
- [11] 中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会. 肿瘤恶液质营养治疗指南[J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2015, (3): 27-31.
- [12] NICOLINI A, FERRARI P, MASONI M C, et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(8): 807-817.
- [13] ZHOU T, WANG B, LIU H, et al. Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9(2): 306-314.
- [14] ARENDS J, BACHMANN P, BARACOS V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. Clin Nutr, 2017, 36(1): 11-48.
- [15] CASTILLO-MARTINEZ L, CASTRO-EGUILUZ D, COPCA-MENDOZA ET, et al. Nutritional assessment tools for the identification of malnutrition and nutritional risk associated with cancer treatment[J]. Rev Invest Clin, 2018, 70(3): 121-125.
- [16] ABBOTT J, TELEN L, MCKAVANAGH D, et al. Patient-Generated Subjective Global Assessment Short Form (PG-SGA SF) is a valid screening tool in chemotherapy outpatients [J]. Support Care Cancer, 2016, 24(9): 3883-3887.
- [17] TEMEL J S, ABERNETHY A P, CURROW D C, et al. Anamo-

- rel in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 519-531.
- [18] MULASI U, VOCK D M, KUCHNIA A J, et al. Malnutrition identified by the academy of nutrition and dietetics and american society for parenteral and enteral nutrition consensus criteria and other bedside tools is highly prevalent in a sample of individuals undergoing treatment for head and neck cancer[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42(1): 139-147.
- [19] CEDERHOLM T, BARAZZONI R, AUSTIN P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 49-64.
- [20] MESSINA C, SCONFENZA L M, BANDIRALI M, et al. Adult dual-energy x-ray absorptiometry in clinical practice: how i report it[J]. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2016, 20(3): 246-253.
- [21] ARENDS J, BARACOS V, BERTZ H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(5): 1187-1196.
- [22] DEV R, WONG A, HUI D, et al. The evolving approach to management of cancer cachexia[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2017, 31(1): 23-32.
- [23] ANDERSON L J, ALBRECHT E D, GARCIA J M. Update on management of cancer-related cachexia[J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(1): 3.
- [24] 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.
- [25] BALDWIN C. The effectiveness of nutritional interventions in malnutrition and cachexia[J]. *Proc Nutr Soc*, 2015, 74(4): 397-404.
- [26] ALVES C R, DA CUNHA T F, DA PAIXAO N A, et al. Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia[J]. *Life Sci*, 2015, 125: 9-14.
- [27] LIRA F S, NETO J C, SEELAENDER M. Exercise training as treatment in cancer cachexia[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2014, 39(6): 679-686.
- [28] INUI A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management[J]. *CA Cancer J Clin*, 2002, 52(2): 72-91.
- [29] INUI A. Recent development in research and management of cancer anorexia-cachexia syndrome[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2005, 32(6): 743-749.
- [30] RAVASCO P, MONTEIRO-GRILLO I, VIDAL P M, et al. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(7): 1431-1438.
- [31] RAVASCO P, MONTEIRO-GRILLO I, MARQUES VIDAL P, et al. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy[J]. *Head Neck*, 2005, 27(8): 659-668.
- [32] ISENING E A, BAUER J D, CAPRA S. Nutrition support using the American Dietetic Association medical nutrition therapy protocol for radiation oncology patients improves dietary intake compared with standard practice[J]. *J Am Diet Assoc*, 2007, 107(3): 404-412.
- [33] LANGIUS J A, ZANDBERGEN M C, EERENSTEIN S E, 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.
- [34] RAVASCO P, MONTEIRO-GRILLO I, CAMILO M. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy[J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(6): 1346-1353.
- [35] TANAKA N, TAKEDA K, KAWASAKI Y, et al. Early intensive nutrition intervention with dietary counseling and oral nutrition supplement prevents weight loss in patients with advanced lung cancer receiving chemotherapy: a clinical prospective study[J]. *Yonago Acta Med*, 2018, 61(4): 204-212.
- [36] FREIJER K, NUIJTEN M J, SCHOLS J M. The budget impact of oral nutritional supplements for disease related malnutrition in elderly in the community setting[J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 78.
- [37] PHILIPSON T J, SNIDER J T, LAKDAWALLA D N, et al. Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes[J]. *Am J Manag Care*, 2013, 19(2): 121-128.
- [38] 石汉平. 肿瘤恶液质病人的蛋白质应用[J/CD]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2014, 1(2): 1-5.
- [39] LEE J L, LEONG L P, LIM S L. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(1): 469-480.
- [40] VAN DER MEIJ B S, LANGIUS J A, SPREEUWENBERG M D, et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66(3): 399-404.
- [41] VAN DER MEIJ B S, LANGIUS J A, SMIT E F, et al. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment[J]. *J Nutr*, 2010, 140(10): 1774-1780.
- [42] MOYA P, SORIANO-IRIGARAY L, RAMIREZ J M, et al. Perioperative standard oral nutrition supplements versus immunonutrition in patients undergoing colorectal resection in an Enhanced Recovery (ERAS) protocol: a multicenter randomized clinical trial (SONVI Study) [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(21): e3704.
- [43] PARSONS E L, STRATTON R J, CAWOOD A L, et al. Oral nutritional supplements in a randomised trial are more effective than dietary advice at improving quality of life in malnourished care home residents[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 134-142.
- [44] CEREDA E, CAPPELLO S, COLOMBO S, et al. Nutritional counseling with or without systematic use of oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 126(1): 81-88.
- [45] STRASSER F. Eating-related disorders in patients with advanced cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2003, 11(1): 11-20.
- [46] LUNDHOLM K, DANERYD P, BOSAEUS I, et al. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function [J]. *Cancer*, 2004, 100(9): 1967-1977.
- [47] SHANG E, WEISS C, POST S, et al. The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2006, 30(3): 222-230.
- [48] HASENBERG T, ESSENBREIS M, HEROLD A, et al. Early supplementation of parenteral nutrition is capable of improving quality of life, chemotherapy-related toxicity and body composition in patients with advanced colorectal carcinoma undergoing palliative treatment: results from a prospective, randomized clinical trial[J]. *Colorectal Dis*, 2010, 12(10 Online): e190-e199.
- [49] BOSAEUS I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia[J]. *Support Care Cancer*, 2008, 16(5): 447-451.
- [50] ARENDS J, BACHMANN P, BARACOS V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. *Clin Nutr*, 2016, 36(1): 11-48.

- [51] 李增宁, 陈伟, 齐玉梅, 等. 肿瘤患者特殊医学用途配方食品应用专家共识[J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2016, 3(2): 95-99.
- [52] WEIJS P J, STAPEL S N, DE GROOT S D, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012, 36(1): 60-68.
- [53] BOZZETTI F, BOZZETTI V. Is the intravenous supplementation of amino acid to cancer patients adequate? A critical appraisal of literature[J]. Clin Nutr, 2013, 32(1): 142-146.
- [54] LAVRIV D S, NEVES P M, RAVASCO P. Should omega-3 fatty acids be used for adjuvant treatment of cancer cachexia?[J]. Clin Nutr ESPEN, 2018, 25: 18-25.
- [55] FEARON K C, BARBER M D, MOSES A G, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(21): 3401-3407.
- [56] FEARON K C, VON MEYENFELDT M F, MOSES A G, et al. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial[J]. Gut, 2003, 52(10): 1479-1486.
- [57] DU L, YANG Y H, WANG Y M, et al. EPA-enriched phospholipids ameliorate cancer-associated cachexia mainly via inhibiting lipolysis[J]. Food Funct, 2015, 6(12): 3652-3662.
- [58] HUNTER D C, WEINTRAUB M, BLACKBURN G L, et al. Branched chain amino acids as the protein component of parenteral nutrition in cancer cachexia[J]. Br J Surg, 1989, 76(2): 149-153.
- [59] ICHIKAWA K, OKABAYASHI T, MAEDA H, et al. Oral supplementation of branched-chain amino acids reduces early recurrence after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study[J]. Surg Today, 2013, 43(7): 720-726.
- [60] OOI D S Q, LING J Q R, SADANANTHAN S A, et al. Branched-chain amino acid supplementation does not preserve lean mass or affect metabolic profile in adults with overweight or obesity in a randomized controlled weight loss intervention. J Nutr, 2021, 151(4): 911-920.
- [61] 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.
- [62] MICHALAK K P, MACKOWSKA-KEDZIORA A, SOBOLEWSKI B, et al. Key roles of glutamine pathways in reprogramming the cancer metabolism[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 964321.
- [63] YOSHIDA S, KAIBARA A, ISHIBASHI N, et al. Glutamine supplementation in cancer patients [J]. Nutrition, 2001, 17(9): 766-768.
- [64] SAYLES C, HICKERSON S C, BHAT R R, 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.
- [65] GRAMIGNANO G, LUSSO M R, MADEDDU C, et al. Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy [J]. Nutrition, 2006, 22(2): 136-145.
- [66] CRUCIANI R A, DVORKIN E, HOMEL P, et al. Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: a phase I/II study[J]. J Pain Symptom Manage, 2006, 32(6): 551-559.
- [67] MAY P E, BARBER A, D'OLIMPIO J T, et al. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine[J]. Am J Surg, 2002, 183(4): 471-479.
- [68] 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.
- [69] AOYAGI T, TERRACINA K P, RAZA A, et al. Cancer cachexia, mechanism and treatment [J]. World J Gastrointest Oncol, 2015, 7(4): 17-29.

收稿日期: 2024-01-01
本文编辑: 张 艳