

# 癌性恶病质的诊断和 治疗

# 定义

- 恶病质（**cachexia**）一词来源于希腊语的“**kakos**”和“**hexis**”，字面意思是“恶劣的状况”。它可见于多种疾病，包括肿瘤、AIDS、严重创伤、手术后、吸收不良及严重的败血症等，其中以肿瘤伴发的恶病质最为常见，称为肿瘤恶病质。

# 定义

- 医学上指人体显著消瘦、贫血、精神衰颓等全身机能衰竭的现象，多由癌症和其他严重慢性病引起，此症的发生多指机体处于严重的机能失调状态
- 超过 80%的晚期肿瘤患者有恶病质表现。

# 癌性恶病质危害性

- 癌性恶病质是恶性肿瘤患者普遍存在的涉及全身多器官系统的综合征，影响治疗方案的实施，降低化疗敏感性，增加治疗的难度和相关治疗并发症的发生，严重影响癌症患者的生活质量，缩短生存期，是导致癌症患者死亡的主要原因。

# 恶病质的表现

## 早期

进行性体重下降，贫血，低蛋白血症等

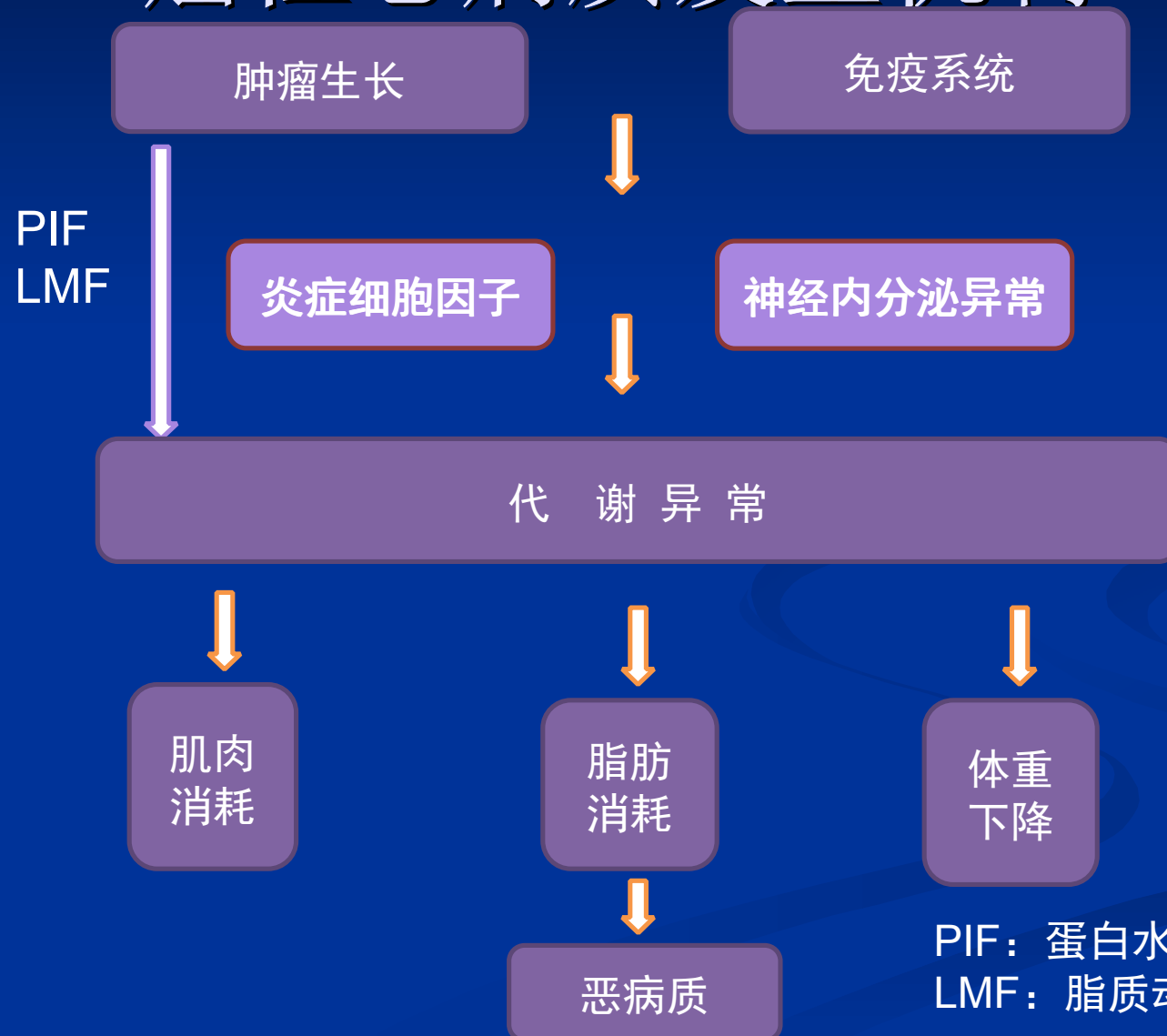
## 晚期

出现疼痛、呼吸困难、器官功能衰竭

# 癌性恶病质危害肿瘤患者预后

- 治疗耐受性降低
- 生活质量下降
- 住院日延长
- 生存率下降

# 癌性恶病质发生机制



PIF: 蛋白水解诱导因子  
LMF: 脂质动员因子

# 癌性恶病质发生机制

- 到目前为止，尽管对癌性恶病质发生机制的认识逐步加深，但临床上针对癌性恶病质的治疗方法仍十分有限。
- 对癌性恶病质的诊断和分期标准的界定将有助于规范恶病质的诊断，提高对恶性肿瘤不同阶段恶病质程度的认识，更好的指导临床治疗。而对恶病质的合理治疗将进一步提高肿瘤患者的生活质量，并延长患者的生存时间。



# 恶病质患者生化代谢异常

## 糖代谢

- 血糖水平下降，糖原储备减少，糖异生增加，胰岛素抵抗

## 脂肪代谢

- 脂蛋白脂肪酶活性及脂肪储备下降，脂解作用增强，血清甘油三酸酯水平增高，外源性甘油三酯利用较差

## 蛋白代谢

- 骨骼肌合成代谢减弱，分解代谢及蛋白质转换增强，出现负氮平衡

## 细胞因子代谢

- 包括肿瘤坏死因子（TNF），IL-1，IL-6，IFN，白血病抑制因子等

# 诊断和分级标准

- 在过去十年里人们对恶病质的认识逐步加深，但无论是在临床试验还是在临床实践中仍然缺少对其准确的定义及诊断和分级标准。

- 癌性恶病质是一种多因素作用的综合征，而不是简单的体重降低。明确癌性恶病质的诊断和分期标准将有利于癌性恶病质的早期治疗，进而改善恶性肿瘤并恶病质患者的预后。

- 2011 年在Lancet Oncol 上发表了八国专家联合推出的关于癌症恶病质诊断和分期标准的国际共识。
- 《癌症恶病质的定义与分类：国际共识》  
(Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011;12:489-495) 中提出的将恶病质诊断分为三期

# 癌症恶病质诊断和分期标准的国际共识

- 癌性恶病质被定义为是一种多因素综合征，其临床特征为不能被常规的营养支持治疗而完全逆转，对营养支持部分敏感或不敏感，并伴有进行性发展的骨骼肌量减少（包括或不包括脂肪量减少），进而出现功能性障碍，

# 中国人群肌量下降的诊断标准

- 全身肌量在国外已经逐步开始作为新的营养水平指标。
- CT下同一图像进行肌量测定方便、客观并且相对经济

- 其病理生理特点为因食物摄入减少和异常高代谢导致的负氮平衡及负能量平衡。大会提议把体重下降5%或体重指数（BMI） $< 20 \text{ kg/m}^2$  或已经出现骨骼肌量减少者体重下降2%界定为癌性恶病质的诊断标准。并提出癌性恶病质的分级标准和临床治疗应包含厌食或摄食量减少、分解代谢加强，肌肉量减少进而导致的功能障碍和社会心理精神障碍几方面。



# 癌症恶病质分期标准的国际共识

- 此次八国专家联合推出国际共识，将恶病质分为恶病质前期、恶病质期和难治性恶病质期3期。具体分期标准如下：
- 1. 体重下降 $<5\%$ ，伴有厌食症、代谢改变者为进入**恶病质前期**；
- 2. 6个月内体重下降 $>5\%$ 或BMI $<20\text{ kg/m}^2$ 者出现体重下降 $>2\%$ ，或四肢骨骼肌指数与少肌症相符（男性 $<7.26\text{ kg/m}^2$ ，女性 $<5.45\text{ kg/m}^2$ ）者出现体重下降 $>2\%$ ，为开始进入**恶病质期**；
- 3. 晚期癌症患者出现分解代谢活跃，对抗癌治疗无反应，WHO 体能状态评分低（3或4分），生存期不足3个月者为已进入**难治性恶病质期**。
- 参照此国际共识，将推进癌症所致恶病质的实验研究及临床诊断和治疗的发展。



- 此次对癌性恶病质的定义把体重下降作为其突出的临床特征，约半数癌症患者存在有不同程度的体重下降，约86%癌症患者在生命的最后2周内出现体重下降。每个月体重下降 $>2.75\%$ 已经被作为判断癌症患者预后的重要指标，并提出荷瘤状态下的体重减轻完全不同于慢性饥饿、普通厌食症所引起的体重下降。癌症、AIDS、手术、严重创伤、营养不良和脓毒血症等均可出现恶病质。

- 恶病质分期的意义在于：不同的恶病质期应采用不同的治疗方案，前期和恶病质期是比较有效的治疗窗。

- 癌性恶病质与饥饿的体重下降不同，饥饿早期大脑和红细胞即耗竭肝糖原、肌糖原，加快糖异生并很快转为利用脂肪，游离脂肪酸转变为酮体被外周组织甚至为脑组织利用，使肌肉得以保存。神经性厌食症患者体重下降的3/4 是由脂肪丢失所致，仅小部分是肌肉丢失所致。但癌性恶病质的体重下降则是以骨骼肌量减少为主，伴或不伴有脂肪量减少。因此，当体重下降相同时，癌性恶病质丢失的肌肉大于神经性厌食。

- 虽然癌性恶病质患者常伴有食欲不振（15%~40%），但不是癌性恶病质的主要原因。营养不良的癌症患者摄食减少的程度与营养不良的程度不符，甚至肌肉和脂肪丢失出现在进食下降之前。额外提供热量不能逆转癌性恶病质机体构成成分的变化，也不能逆转癌性恶病质的发生。胃肠外营养可暂时维持脂肪储备，但不能保持机体无脂体重，不能延长癌性恶病质平均生存时间及远期生存时间。因此，癌性恶病质的发生机制比单纯饥饿复杂。

# 恶性肿瘤的治疗方法



# 治疗

- 传统治疗方法：
- 营养支持治疗可以改善癌性恶病质患者的代谢状态，提高机体免疫力，提高患者生活质量，还可以有效地恢复和维护机体各脏器的生理机能，有利于化疗等药物生物利用度的提高。目前，含有精氨酸、谷氨酰胺及各种支链氨基酸等特殊底物的免疫营养制剂已经投入到临床应用中，用于治疗晚期癌症并癌性恶病质患者。但研究表明单纯的营养支持治疗无法逆转恶病质状态，而厌食是恶病质一个主要症状，传统治疗多在恶病质晚期进行营养支持的同时采取如下治疗方法。

# 食欲刺激药协助进食：

- 甲地孕酮是合成的孕激素衍生物，可以通过直接和间接途径影响代谢并能够通过产生具有异化作用的细胞因子来提高患者的食欲，增加热量摄入。虽然应用甲地孕酮后患者的食欲和体重增加，但骨骼和内脏蛋白的标志分子并没有明显升高。其主要不良反应包括大剂量时的血栓栓塞、头痛、一过性肾上腺皮质功能不全、贫血、昏迷、失眠等。另外，孕激素还会使肌肉比例下降而脂肪比例升高，这些不良反应影响了甲地孕酮作为恶病质常规治疗的应用。



# 抗抑郁药缓解焦虑情绪

- 米氮平是一种四环类抗抑郁药，主要用于治疗抑郁症，通过改善患者情绪来增进患者食欲和维持体重，但同其他增进食欲的药物一样，虽然能使患者的厌食好转及体重升高，但骨骼肌和内脏的标志蛋白分子并不升高，对恶病质并没有明显作用。



# 止吐药防止呕吐

- 屈大麻酚是一种来自印度大麻的止吐药，能够提高食欲和情绪。虽然其在艾滋病相关体重下降患者中的增进食欲作用是肯定的，但其药代动力学还没有深入研究。另外，在剂量控制及幻觉、抑郁等不良反应方面控制的不足限制了其在癌性恶病质方面的应用，比较适于在姑息护理的患者中做为一种辅助治疗。

# 营养支持是否会促进肿瘤生长？

## 没有证据表明

- 营养支持会促进肿瘤生长

## 相反，营养支持

- 改善营养状态
- 提高免疫功能
- 延长生存时间

# A.S.P.E.N. 临床实践指南:

## 成人抗肿瘤治疗中或造血细胞移植过程中的营养支持治疗

没有临床证据显示营养支持促进了肿瘤生长

手术、化疗、放疗病人无需常规使用营养支持

营养不良肿瘤病人必须使用营养支持

肿瘤病人是营养不良的高危人群

免疫营养物:  $\omega$ -3脂肪酸、核苷酸、精氨酸、谷氨酰胺等有益

# 新治疗方法

- 免疫营养 的概念
- 精氨酸、谷氨酰胺、 $\omega$ -3 脂肪酸、核苷酸等的免疫增强型营养制剂。
- 二十碳五烯酸：二十碳五烯酸（eicosapentaenoic acid, EPA）是 $\omega$ -3 脂肪酸，不能在哺乳动物体内合成，只能通过饮食获得。这些多不饱和脂肪存在于鳕鱼肝脏、沙丁鱼和鲑鱼的鱼油中。EPA可以抑制白细胞介素（interleukin, IL）-6 基因启动子，减少IL-6 的产生，在胰腺癌患者中可抑制IL-6的产生及减少肝细胞产生急性反应蛋白，稳定体重。

# 二十碳五烯酸

- 实验室和临床研究表明EPA 具有抗肿瘤和恶病质作用。利用动物模型的初步研究表明，核因子- $\kappa$  B（NF- $\kappa$  B）在恶病质患者蛋白水解增加和肌管凋亡的同时上调。而EPA 可以通过抑制NF- $\kappa$  B 在细胞核的积聚从而阻止蛋白质的分解。 $\omega$ -3 脂肪酸和EPA胶囊的应用已被证明对维持晚期胰腺癌患者体重和提高体重降低者的生活质量方面有重要作用。研究表明 $\omega$ -3 脂肪酸通过下调NF- $\kappa$  B 及调节炎症反应来阻止成纤维细胞蛋白的破坏，从而使血清蛋白升高及瘦体数量增加，功能好转。



# 生长素释放肽

- 生长素释放肽是生长激素天然的配体，主要由胃产生，是唯一能够促进食欲的循环激素，一方面它是一种合成代谢激素，在消耗脂肪的情况下能够把蛋白质储存起来。生长素释放肽能够促进生长激素的分泌，在相同环境下，作用比促生长激素释放激素要强好几倍，而生长激素能够促进脂质分解、脂肪合成、成肌细胞细胞分化和肌肉生长。

- 美国食品和药物管理局已经批准重组生长激素用于消耗性艾滋病、依靠肠外营养的短肠综合征患者、儿科慢性肾病和生长激素缺乏症患者，不良反应有关节痛、腕隧道症候群、胰岛素抵抗、钠潴留和外周水肿等。而通过生长素释放肽刺激生长激素的分泌很少引起这些不良反应。另一方面生长素释放肽能够抑制厌食前炎症因子的产生。在体内和体外均能抑制IL-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  仅等前炎症细胞因子的产生。

- 在临床试验中，应用生长素释放肽能明显降低呼吸系统疾病患者前炎症因子及痰中中性粒细胞水平，相反地，它能够诱导抗炎因子IL-10的产生。在恶病质患者中NF- $\kappa$ B通过基因，蛋白酶体途径引起蛋白质的降解，其活化可能调节骨骼肌蛋白酶体的表达和蛋白质的降解，使两个肌肉特异的基因连接酶泛素连接酶MAFbx和肌肉环指蛋白1（MuRF1）在分解代谢过程中上调，而生长素释放肽能够抑制NF- $\kappa$ B的活化。



- 另外，生长素释放肽能够促进胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor, IGF）-1 的合成，而IGF-1 可以通过激活磷脂酰肌醇3 激酶-蛋白激酶B 通路而抑制叉头框转录因子0，从而阻止MuRF1 和MAFbx 的表达。因此生长素释放肽通过NF- $\kappa$ B 和IGF-1 对减轻恶病质患者的炎症反应是非常有效的。

- 几项研究评估了生长素释放肽在治疗多种疾病引起的恶病质方面的作用，包括充血性心衰、慢性阻塞性肺疾病、癌症、晚期肾病。这些研究将有利于引导生长素释放肽在临床方面的新的应用。在大鼠和人应用生长素释放肽的实验中，重复应用生长素释放肽可使大鼠和慢性阻塞性肺疾病的患者体重明显增加，大鼠中出现肥胖的比率增加，而人中出现肥胖的比率降低，这种差异可能与应用生长素释放肽的剂量和频率有关，每周2次长期注射低剂量的生长素释放肽使成年大鼠脂肪含量明显降低。

- 阿拉莫林：阿拉莫林是一种生长素释放肽受体激动剂，应用后出现IGF-1 升高，比单纯应用生长素释放肽的效果要好得多，应用12 周阿拉莫林后进食量明显增加，治疗后实验组和对照组IGF-1 分别为36.5 ng/ml 和5.95 ng/ml，对健康志愿者进行6天治疗后，实验组IGF-1 达到60 ng/ml，而对照组为0。IGF-1 是维持机体能量平衡的主要因子。

- 瑞士Helsinn Healthcare公司的美国子公司已经开始了癌性恶病质治疗药“ONO-7643/RC-1291”（通用名：Anamorelin，中文名：阿拉莫林）的全球第3期试验。
- “ONO-7643”的全球第3期试验以伴随晚期非小细胞肺癌出现食欲不振、恶病质症状的患者为对象，将“ROMANA-1”与“ROMANA-2”一起进行多中心双盲安慰剂对照试验。注册患者人数预定为477人，主要评定项目已设定为伴随晚期非小细胞肺癌出现体重下降症状的患者的瘦体重（去脂体重）、肌肉力量的变化差。此外，还将对药物动力（Pharmacokinetics）和安全性方面进行研究。

# 结语

一、传统的治疗方法（包括营养支持、刺激食欲、抗炎等治疗）往往在恶病质晚期才开始对患者进行治疗，而且以患者体重变化作为治疗效果的标准，这样往往不能改善患者体内细胞因子的变化，因此也不能真正缓解患者的恶病质状态。

二、随着对分子水平的深入研究，人们发现通过EPA及生长素释放肽等药物与传统治疗方法在恶病质早期的联合应用，并通过检测体内NF- $\kappa$ B等分子的变化，可以真正使患者的恶病质得到明显缓解，从而提高患者的生活质量及生存率

THANK YOU