

肠内营养粉联合甲地孕酮治疗 101 例恶性肿瘤相关营养不良

Effect of Enteral Nutrition Power Combined with Megestrol Acetate in the Treatment of 101 Cases with Cancer Related-malnutrition // WANG Xi,ZHANG Yan,BAI Jun,HE Li,WANG Xi-fang,HOU Yin-yin,LEI Yu,AN Gai-li,HOU Lei,YU Min,WANG Wei-jia,DUAN Bao-jun

王 玺,张 琰,白 俊,何 莉,王希方,侯银银,雷 雨,安改丽,
侯 磊,余 敏,王维佳,段宝军
(陕西省人民医院,陕西 西安 710068)

摘 要: [目的] 探讨肠内营养粉联合甲地孕酮治疗恶性肿瘤相关营养不良的疗效及安全性。[方法] 2016 年 6 月至 2017 年 8 月共纳入 101 例营养不良的恶性肿瘤患者,其中甲地孕酮组($n=53$)口服 MA 160mg,每日 1 次,肠内营养粉(ENP)联合甲地孕酮组($n=48$)口服 ENP 55.8g,每日 3 次,MA 160mg 每日 1 次,治疗时间 12 周。主要观察指标为体重指数、东部肿瘤协作组(ECOG)评分、食欲、血清前白蛋白和血清白蛋白水平的变化,同时观察两组不良事件的发生情况。[结果] 甲地孕酮组与肠内营养粉联合甲地孕酮组患者基线资料无显著性差异。甲地孕酮组与肠内营养粉联合甲地孕酮组对体质指数及上臂中部周径的影响无统计学差异($P>0.05$)。与甲地孕酮组相比,肠内营养粉联合甲地孕酮组显著性改善 ECOG 评分、食欲、血清前白蛋白及血清白蛋白水平($P<0.05$)。两组不良事件的发生无显著性差异。[结论] 肠内营养粉联合甲地孕酮组可能是一种安全、有效的治疗恶性肿瘤相关营养不良的方法。
关键词: 恶性肿瘤;营养不良;肠内营养粉;甲地孕酮
中图分类号: R730.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2020)05-0461-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.05.B019

恶性肿瘤相关营养不良又称肿瘤相关厌食症或恶液质,是与恶性肿瘤自身的发生发展和或抗肿瘤治疗相关的病理状态。50%~80%恶性肿瘤患者存在营养不良,而营养不良能够引起患者的机体功能受损,影响抗肿瘤治疗效果,最终导致生存时间缩短^[1-2]。文献报道甲地孕酮(megestrol acetate,MA)、糖皮质激素、非甾体类抗炎药及屈大麻酚能够改善恶性肿瘤相关营养不良患者的食欲^[3]。目前研究提示恶性肿瘤相关营养不良患者的基础能量及微量营养素(维生素及微量元素)需求均明显增加^[4]。因此,在改善食欲的基础上,联合肠内营养补充可能为治疗恶性肿瘤相关营养不良提供了新的思路。我们观察了肠内营养粉(enteral nutrition powder,ENP)联合 MA 对恶性肿瘤相关营养不良患者的治疗效果及安全性。

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助(sxzy012019014);
陕西省人民医院孵化基金项目(2017YX-11)

通信作者: 段宝军,主治医师,硕士;陕西人民医院肿瘤内科,陕西省西安市碑林区友谊西路 256 号(710068);E-mail: duanbaojun.cn@163.com

收稿日期: 2019-10-14; **修回日期:** 2019-11-28

1 资料与方法

1.1 一般资料

2016 年 6 月至 2017 年 8 月筛选我科收治的 282 例恶性肿瘤患者。纳入标准:(1)年龄 18~85 岁;(2)病理组织学或细胞学证实为恶性肿瘤;(3)营养风险评分(nutrition risk score 2002,NRS 2002) ≥ 3 分;(4)患者主观全面营养评估(patient-generated subjective global assessment,PG-SGA)为 B 级或 C 级;(5)东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group,ECOG)评分 ≤ 3 分;(6)预计寿命 ≥ 6 个月;(7)入组时未接受孕激素、肾上腺皮质激素等激素治疗;(8)无严重心脏病及糖尿病病史,无明确的营养吸收障碍和血栓形成;(9)肝、肾功能正常;(10)无明确的活动性感染;(11)按研究方案口服 MA 或 ENP+MA 至少 12 周。

排除标准: (1)不能接受肠内营养的患者:包括肠梗阻、严重短肠症或高排泄量的瘘等;(2)患有半

乳糖血症及对牛乳或大豆蛋白过敏者; (3) 妊娠期或哺乳期妇女; (4) 口服其他会明确引起体重变化的药物者。

根据纳入和排除标准, 共入组 104 例患者, 其中 3 例脱落 (未按时按量口服 ENP 和/或 MA)。入组患者中男性 68 例, 女性 33 例, 年龄 18~85 岁, 其中肺癌 21 例, 胃癌 17 例, 胃间质瘤 3 例, 食管癌 12 例, 十二指肠癌 1 例, 小肠间质瘤 1 例, 结肠癌 6 例, 直肠癌 6 例, 肝癌 2 例, 胰腺癌 4 例, 胆囊癌 1 例, 前列腺癌 5 例, 乳腺癌 4 例, 卵巢癌 1 例, 宫颈癌 3 例, 阴道癌 1 例, 鼻咽癌 3 例, 胸腺癌 1 例, 肾癌 4 例, 膀胱癌 1 例, 非霍奇金淋巴瘤 3 例, 后纵隔恶性神经鞘瘤 1 例。所有病例均有病理或细胞学诊断。根据 TNM 分期, III 期 14 例, IV 期 87 例。ECOG 评分, <2 分 57 例, ≥2 分 44 例。观察期间, 42 例化疗, 1 例放疗, 9 例靶向治疗, 4 例内分泌治疗, 1 例手术, 44 例最佳支持治疗。患者若无口服营养补充, 经进食和/或肠外营养支持获得的热卡量由研究人员每日统计, 取其平均值, 大约为 1000Kcal。

1.2 研究方法

患者按用药情况分为 MA 组 (MA 160mg qd po) (n=53) 和 ENP+MA 组 (MA 160mg qd po, ENP 55.8g tid po) (n=48)。其中 MA 购于西安远大德天药业股份有限公司, ENP 购于荷兰雅培制药公司。每 100g ENP 含 450 千卡能量、18.9g 蛋白质、18.9g 脂肪、60.7g 碳水化合物、5g 水、200μg 叶酸、10mg 烟酸、5mg 泛酸、150μg 生物素、136mg 胆碱以及 9 种维生素和 14 种矿物质。入组患者的一般资料见 Table 1。

1.3 疗效评价

BMI、ECOG 评分、食欲、上臂

中部周径 (mid-upper arm circumference, MAC)、血清前白蛋白和血清白蛋白水平变化的评估标准见 Table 2。不良事件按照国家癌症研究所不良事件通用术语标准进行分类 (4.0 版)。

1.4 统计学处理

采用 GraphPad Prism 7.0 进行数据分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间率的比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

Table 1 Baseline characteristics of patients [n(%)]

Clinicopathological parameters	MA group	ENP+MA group	Statistic	P
Gender			$\chi^2=1.986$	0.159
Male	39(73.6)	29(60.4)		
Female	14(26.4)	19(39.6)		
Age(years-old)			$\chi^2=3.248$	0.072
≥60	32(60.4)	37(77.1)		
<60	21(39.6)	11(22.9)		
Weight(kg)	56.6±9.6	55.0±10.8	t=0.790	0.431
Height(m)	1.66±0.07	1.66±0.07	t=0.328	0.744
BMI(kg/m ²)	20.1±3.2	19.7±3.4	t=0.659	0.572
Appetite			$\chi^2=0.119$	0.730
≥500g	25(47.2)	21(43.8)		
<500g	28(52.8)	27(56.2)		
Non digestive system	25(47.2)	22(45.8)		
Stage			$\chi^2=2.341$	0.126
III	10(18.9)	4(8.3)		
IV	43(81.1)	44(91.7)		
ECOG			$\chi^2=0.192$	0.662
<2	31(58.5)	26(54.2)		
≥2	22(41.5)	22(45.8)		
ALB			$\chi^2=0.589$	0.443
<35	15(28.3)	17(35.4)		
≥35	38(71.7)	31(64.6)		
Concomitant therapy			$\chi^2=3.821$	0.575
Chemotherapy	24(45.3)	18(37.5)		
Radiotherapy	0(0)	1(2.1)		
Target therapy	4(7.5)	5(10.4)		
Endocrinotherapy	3(5.7)	1(2.1)		
Palliative therapy	21(39.6)	23(47.9)		
Surgery	1(1.9)	0(0)		

Table 2 Evaluation of efficacy endpoints

Index	Effective	Stable	Ineffective
Appetite	Increased ≥ 100g	Increased < 100g	Decreased ≥ 100g
BMI	Increased ≥ 1	Increased < 1 or decreased < 1	Decreased ≥ 1
MAC	Increased ≥ 1cm	Increased < 1cm or decreased < 0.5cm	Decreased ≥ 0.5cm
Pre-ALB	Increased	Unchanged	Decreased
ALB	Increased	Unchanged	Decreased
ECOG	Decreased	Unchanged	Increased

2 结果

2.1 食欲、血清前白蛋白、ECOG 评分比较

MA 与 ENP+MA 两组治疗前后 BMI 及 MAC 增加所占比例差异无统计学意义 ($P>0.05$)。而两组患者治疗前后食欲、血清前白蛋白、白蛋白水平与 ECOG 评分改善的比例具有统计学差异 ($P<0.05$)。ENP+MA 组改善营养状况的效果显著性优于 MA 组 (Table 3)。

2.2 不良反应

观察期间出现的不良事件有恶心、呕吐、腹泻和便秘,其中 3 级的不良事件在 MA 组及 ENP+MA 组各出现 1 例,1~2 级不良事件的发生率在 MA 组及 ENP+MA 组间无统计学差异 (Table 4)。

3 讨论

进展期恶性肿瘤患者往往伴随有不同程度的营养不良,此种病理状态下肿瘤组织主要以无氧代谢为主,能量利用率低,而代谢过程中释放的炎性介质又会导致机体能量的消耗。目前临床常规的营养疗法对这种状态下营养不良的治疗效果有限^[2,4]。

在欧洲,甲地孕酮(MA)是目前惟一被批准的可用于治疗恶性肿瘤相关营养不良的药物,其在全球范围内也被广泛应用。研究表明 MA 能够通过调节新陈代谢和前炎症细胞因子合成发挥刺激食欲的作用^[5]。MA 有降低荷瘤小鼠血清 IL-6 水平的作用,提示其可能通过影响 IL-6 的代谢缓解肿瘤患者的恶心、呕吐,发挥促进食欲的作用。Ruiz 等^[6]研究表明 MA 能够增加营养不良患者的体重,但对患者的生活质量无明显改善,且大剂量的 MA 与小剂量 MA 对体重的改善无显著性差异。有学者研究了 MA 联合其他药物对营养不良的治疗效果。Kanat O 等^[7]比较了三种不同方式治疗肿瘤相关恶液质患者的疗效,结果提示 MA 加美洛昔康可能是治疗恶病质的有效选择。但另一些研究表明,与单独使用 MA 相比,MA 联合鱼油、屈大麻酚或非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs) 对患者的体重和食欲无显著性改善^[8-9]。

考虑到恶性肿瘤患者的高代谢状态,在治疗恶性肿瘤相关营养不良的过程中,除了促进食欲,充足

Table 3 Comparison of primary endpoints between MA group and ENP+MA group[n(%)]

Index	MA group	ENP+MA group	χ^2	P
Appetite			8.061	0.005
Effective	29(54.7)	39(81.3)		
Ineffective	24(45.3)	9(18.7)		
BMI			1.625	0.202
Effective	36(67.9)	38(79.2)		
Ineffective	17(32.1)	10(20.8)		
MAC			2.340	0.126
Effective	36(67.9)	39(81.3)		
Ineffective	17(32.1)	9(18.7)		
Pre-ALB			6.554	0.011
Effective	23(43.4)	33(68.8)		
Ineffective	30(56.6)	15(31.2)		
ALB			8.589	0.003
Effective	21(39.6)	33(68.8)		
Ineffective	32(60.4)	15(31.2)		
ECOG			10.988	0.001
Effective	25(47.2)	38(79.2)		
Ineffective	28(52.8)	10(20.8)		

Table 4 Comparison of adverse events between MA group and ENP+MA group

Toxicity	MA group	ENP+MA group	χ^2	P
Nausea			0.104	0.747
Grade 1~2	5	3		
Grade 3~4	1	1		
Vomit			—	>0.999
Grade 1~2	1	1		
Grade 3~4	0	0		
Diarrhea			—	>0.999
Grade 1~2	1	2		
Grade 3~4	0	0		
Constipation			—	>0.999
Grade 1~2	0	1		
Grade 3~4	0	0		

的营养素供给尤为重要^[4]。美国肠外和肠内营养学会(American society for parenteral and enteral nutrition, ASPEN)指出,从住院患者的临床结局考量,肠内营养(enteral nutrition, EN)优于肠外营养(parenteral nutrition, PN)。Mcclave 等^[10]研究表明 EN 可以减少细菌从肠道向全身其他部位的迁移,降低机体循环炎性细胞因子水平,有助于恢复正常肠道功能,降低感染并发症和治疗成本。ENP 作为口服肠内营养制剂,含有蛋白质、碳水化合物、脂肪、维生素、矿物质和微量元素,能够直接口服或管饲,可作为惟一的营

养来源或营养补充剂^[11-13]。

我们研究发现,与 MA 相比,ENP+MA 能够显著性改善恶性肿瘤相关营养不良患者的食欲及 ECOG 评分,血清前白蛋白及白蛋白水平明显增加,而不良反应发生率无显著性差异,提示 ENP+MA 能够安全、有效地改善恶性肿瘤相关营养不良患者的营养状况,但具体机制尚不清楚,有待进一步研究。

但是,本研究为单中心观察性研究,可能会存在患者入组的选择性偏倚,另一方面,由于研究资源所限,我们未能测量入组患者的瘦体重及血清中细胞因子等指标,可能会对营养治疗效果的评估产生一定的影响。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Mattox TW. Cancer cachexia: cause, diagnosis, and treatment [J]. *Nutr Clin Pract*, 2017, 32(5): 599-606.
- [3] Enevoldsen K, Jarlbæk L, Herrstedt J. Medical appetite stimulation for patients with advanced cancer [J]. *Ugeskr Laeger*, 2014, 176(44): pii: V07140388.
- [4] 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.
- [5] Ruiz GV, Lopez-Briz E, Carbonell SR, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(3): D4310.
- [6] Ruiz-Garcia V, Lopez-Briz E, Carbonell-Sanchis R, et al. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. a systematic review [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(3): 444-452.
- [7] Kanat O, Cubukcu E, Avci N, et al. Comparison of three different treatment modalities in the management of cancer cachexia [J]. *Tumori*, 2013, 99(2): 229-233.
- [8] Madeddu C, Dessi M, Panzone F, et al. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib +/- megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome [J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(2): 176-182.
- [9] Kouchaki B, Janbabai G, Alipour A, et al. Randomized double-blind clinical trial of combined treatment with megestrol acetate plus celecoxib versus megestrol acetate alone in cachexia-anorexia syndrome induced by GI cancers [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(7): 2479-2489.
- [10] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(2): 159-211.
- [11] Nguyen DL. Guidance for supplemental enteral nutrition across patient populations [J]. *Am J Manag Care*, 2017, 23(12 Suppl): S210-S219.
- [12] van der Linden NC, Kok A, Leermakers-Vermeer MJ, et al. Indicators for enteral nutrition use and prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy placement in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiotherapy [J]. *Nutr Clin Pract*, 2017, 32(2): 225-232.
- [13] Amano K, Morita T, Miyamoto J, et al. Perception of need for nutritional support in advanced cancer patients with cachexia: a survey in palliative care settings [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(8): 2793-2799.