

背景：根据国际癌症研究机构发布的最新统计数据 显示,2020 年全球新发恶性肿瘤病例数 1930 万例, 死亡病例近 1000 万例,其中我国恶性肿瘤的新增病例与死亡人数位居世界首位[1]。肿瘤患者在病程进展过程中,常因为疾病本身与抗肿瘤治疗导致食欲下降,且其在肿瘤不同时期的发生率不同[2-3]。据统计,厌食在新诊断的肿瘤患者中发生率约为 50%,在晚期患者中可达 26.8%~57.9% [4-5]。食欲下降导致的营养摄入不足可引起营养不良与恶液质,导致患者对抗肿瘤治疗的耐受性及疗效下降,进一步影响临床结局[6-7]。研究显示,有 10%~20%的肿瘤患者直接死亡原因为营养不良[8]。目前临床常用的改善肿瘤患者食欲的方法是:

- (1) 孕激素类 此类药物主要是指甲地孕酮及甲羟孕酮。甲地孕酮是人工合成的口服孕激素, 1993 年, 美国食品药品监督管理局批准甲地孕酮可用于艾滋病患者厌食、恶液质及体重下降的治疗。2005 年, Yavuzsen T 等 [24] 的研究结果表明, 甲地孕酮能够增加成年肿瘤患者体重。而最新的 Meta 分析表明 [25], 对于肿瘤患者, 甲地孕酮与安慰剂相比具有改善食欲、增加体重的作用, 患者平均增加体重 1.96kg。但也有研究认为, 增加的体重主要为脂肪和液体, 而不是肌肉 [26]。甲地孕酮会增加肝功能损害、水钠潴留、血栓栓塞发生风险及死亡率, 因此使用需要谨慎。目前使用也没有明确的指征(如什么程度应该使用), 主要依靠临床经验性使用。
- (2) 糖皮质激素 糖皮质激素可通过抑制 TNF- $\alpha$ , 抑制前列腺素合成而改善肿瘤患者食欲。Yavuzsen T 等 [24] 系统回顾了糖皮质激素对肿瘤患者食欲的影响, 认为现有证据支持糖皮质激素可在短期内刺激食欲。一项针对晚期肿瘤患者的研究显示, 每日 2 次 4mg 的地塞米松相比安慰剂组可显著改善患者食欲 ( $P=0.013$ ) [27]; 每日 2 次 16mg 甲泼尼龙同样可改善其食欲 [28]。目前对于糖皮质激素的剂型、剂量、使用时间等尚无定论, 考虑到糖皮质激素的副作用, 仍然不宜长期使用。

近年来, 微生态技术在肿瘤中的使用日益得到人们的认可。在最近一篇 nature 的综述中指出: 肠道微生物及其产物可影响如化疗、放疗、免疫检查点抑制剂和 CAR-T 疗法等多种癌症治疗效果; 肠道微生物及其产物可改善癌症治疗导致的粘膜炎、结肠炎、神经毒性等副作用; 粪菌移植、饮食、益生菌、益生元、抗生素和噬菌体等可调节肠道菌群, 从而改善癌症治疗效果。我们前期的研究发现: 使用肠道菌群制剂 BF839 可以降低乳腺癌患者化疗相关的骨髓抑制和减少 3-4 级胃肠副作用 50% 的发生率(), 提高 PD-1 抗癌效果且无明显副作用。鉴于肿瘤食欲减退患者多伴有胃肠道症状, 我们推测该 BF839 可能对肿瘤患者也有改善食欲的效果。

硫磺菌为担子菌门真菌, 是大型珍稀食药兼用真菌, 生长于原木、树桩和树干上。该菌子实体幼嫩时肥厚、味道鲜美, 老后呈干酪状, 不宜食用, 但可入药。硫磺菌子实体含硫磺多糖、凝集素、齿孔酸、甜菜碱和葫芦巴碱等多种有效成分。《本草纲目》一书中称此菌为“黄芝”。主治“心腹五邪”益脾气、安神, 经常食用, 令人轻身不老, 延年成仙。土家族用以治疗结肠炎、风湿和类风湿关节炎已有很久历史。在国外民间被广泛用于热病、咳嗽、胃癌和风湿。其子实体含齿孔酸 (Enuricoic acid) 可合成甾体药物肾上腺皮质激素, 治疗爱迪森氏病 (原发性肾上腺皮质机能减退) 等内分泌疾病的重要药物 (它还能使过敏性休克及胶原性疾病度过危险期, 缩短疗程。研究发现: 齿孔酸对 NSAIDs 所致的胃粘膜损伤具有较好的保护作用。齿孔酸治疗后, 能显著抑制 AA 佐剂急性致炎的大鼠足爪肿胀、降低多发性关节评分及改善关节滑膜组织病理变化, 降低了滑膜组织病理评分, 降低 AA 大鼠关节组织中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平及关节组织中 p-PI3K、pAkt 和 NF- $\kappa$  Bp65 蛋白表达水平, 具有降低炎症反应; 还有学者发现它对糖尿病足有一定的改善作用, 可以减小伤口面积, 显著降低血 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的浓度, 抑制皮肤组织中炎症因子的表达, 加速伤口愈合。国外学者报道: 硫磺菌的凝集素几乎完全减少了人结肠癌和小鼠黑色素瘤的生长、新血管形成和转移。更重要的是, 它对结肠癌的效力是黑色素瘤的 8 倍, 显示出明显高于顺铂的活性, 该研究的结果强烈暗示它可作为针对结肠癌和黑色素瘤的化疗的安全辅助剂。更有学者发现: 采用硫磺菌液体进行深层发酵后, 获得的菌丝多糖提取物, 对 kewis 肺癌荷瘤小鼠瘤重的抑癌率为 35.7%, 并在第 10 天时体重明显较对照物增加 20%。以上研究说明:

硫磺菌具有抗炎、抗肿瘤、改善胃黏膜、增加体重的作用。我们认为：可能对肿瘤患者的食欲和胃肠道改善具有明显作用。

试验设计：

入组标准：

- (1) 诊断为恶性肿瘤
- (2) 近 1 个月内未进行手术
- (3) 未来一周不打算改变目前的治疗方案
- (4) 肿瘤患者食欲症状问卷评分 (CASQ) (附件 1)：>15 分，<30 分
- (5) 预计生存期 > 3 个月
- (6) 能在一周内进行复诊，接受随访，填写表格

排除标准：

- (1) 正在使用甲地孕酮的患者
- (2) 正在使用激素的患者
- (3) 有明显的梗阻性肠梗阻
- (4) 有明显的消化道出血
- (5) 正在使用抗生素

退出标准

- (1) 漏服试验制剂 > 20%
- (2) 试验过程添加了甲地孕酮和激素的患者

试验方案：

肿瘤科患者随机分成 2 组 (愿意吃的入试验组，不愿意的进对照组)，2 组均进行饮食教育，教育方案根据《肿瘤患者食欲下降的营养诊疗专家共识》(附件 2)：

试验组： 饮食教育+BF839+硫磺菌

对照组： 饮食教育

干预时间： 一周

主要观察指标：

- (1) 2 组患者治疗前后“肿瘤患者食欲症状问卷评分 CASQ” 改变 (表 1) 及食欲刻度尺 (图 1) 摄食量刻度尺 (图 2 ) 变化
- (2) 人体成分分析变化
- (3) 2 组白蛋白变化
- (4) 血常规、肝肾功能变化

次要观察指标

- (1) 2 组患者治疗前后“胃肠道症状评定量表 (GSRS) (附件 3)” 改变
- (2)、炎症因子：肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6, 白介素-1 变化
- (3) 2 组体重变化
- (4) 患者报道的可能与干预措施相关的副作用

经费来源： 产品由厂家赞助

研究者发起的试验：

表 1 肿瘤患者食欲症状问卷 CASQ

问题	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
我的食欲	非常差	差	一般	好	很好
进食时, ,何时感觉饱	什么也没吃	吃了几口	吃了 1 / 3	吃了 1 / 2	吃完整份
进食前的饥饿感	几乎没有	偶尔	有时	经常	总是
享受食物	几乎没有	偶尔	有时	经常	总是
目前食量	<1 餐/ d	1 餐/ d	2 餐/ d	3 餐/ d	>3 餐/ d
加餐食量	0	1 次/ d	2 次/ d	3 次/ d	≥4 次/ d
与生病前相比, 食物的味道	非常糟糕	糟糕	一般	更好	很好
目前味觉	没有味觉	严重改变	中等改变	轻微改变	没有改变
进食前或进食中恶心感	总是	经常	有时	偶尔	几乎没有
大多时候的心情	非常悲伤	悲伤	既不悲伤也不快乐	快乐	非常快乐
大多时候的精力	非常差	差	中等	好	很好
大多时候的疼痛	非常严重	严重	中等	轻微	几乎没有

图 1: 食欲刻度尺 由于传统食欲评价方法较为复杂,可采用食欲刻度尺量化患者的主观食欲感觉。食欲刻度尺包括 0 ~ 10 级,其中 0 代表食欲最差,10 代表食欲最好,具体评价标准见图 1。

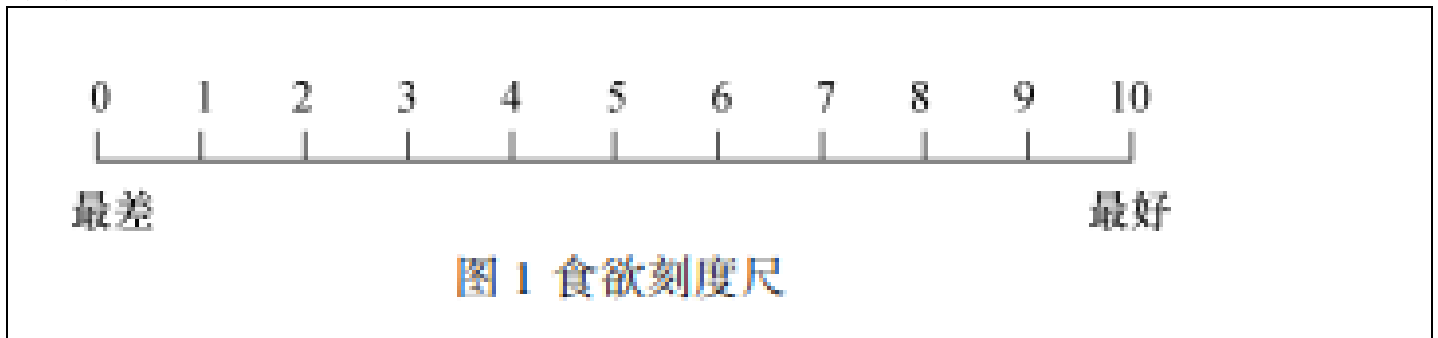
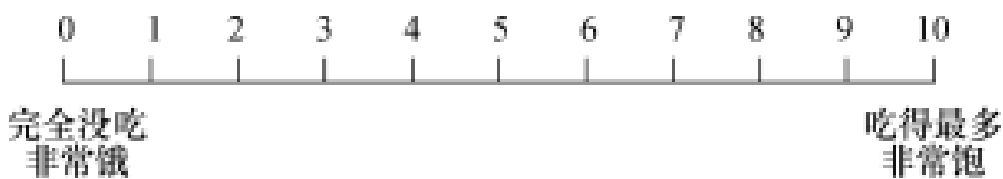


图 2 摄食量刻度尺 摄食量刻度尺包括 0~10 级,其中 0 代表完全没吃,6 以上表示摄入良好,10 代表吃得最多。



## 胃肠道症状分级评分表（GSRS）

姓名：\_\_\_\_\_ 出生年月：\_\_\_\_\_ 性别：\_\_\_\_\_ 联系电话：\_\_\_\_\_

。				
1. 腹痛。身体不适，疼痛的主观感觉	无疼痛或一过性疼痛	偶尔疼痛，疼痛影响部分社会活动	疼痛时间延长，需要治疗，并且影响很多社会活动	严重疼痛影响所有社会活动
2 烧心。表现为胸骨后不适或烧灼感。	无或一过性烧心	偶发的短暂烧心	频发的长时间的的不适，需要治疗缓解	持续的不适，只能通过抗酸药获得短暂缓解
3 返酸。表现为突然发生的胃酸反流	无或短暂返流	每偶发的令人反感的返流	天返流一到两次；需要治疗缓解	每天返流数次；抗酸治疗只能获得短暂和不明显的缓解
4. 上腹部紧抽感。表现为可以经进食或抗酸药缓解的上腹部抽吸感。如果不能进食或服药，抽吸感进展为疼痛。	无或一过性的抽吸感	偶发的短暂不适；两餐之间无需食物或抗酸药物	时间延长、频率增加的不适感；两餐之间需要食物或抗酸药物缓解	持续的不适；频繁需要食物或抗酸药物
5. 恶心和呕吐，代表恶心和由恶心加重到的呕吐。	无恶心	偶发的短暂不适	频发的长时间的恶心；无呕吐	持续的恶心；频繁的呕吐
6. 腹鸣。表现为腹部的隆隆声。	无或一过性的腹鸣	短暂偶发的腹鸣不适	频发的长时间的腹鸣，可以通过活动控制，不影响社会活动	持续的腹鸣，严重影响社会活动
7. 腹胀。表现为腹部气体膨胀。	无或一过性腹胀	短暂偶发的腹胀	频发的较长时间的腹胀，可以通过调整着装控制	持续不是严重影响社会活动
8. 暖气。	无或一过性的暖气	偶尔发生的令人反感的暖气	频发的暖气影响部分社会活动	频繁的暖气严重影响社会活动
9. 排气增多。	排气没有增加	短暂偶发的不适	频发的时间延长的不适，影响部分社会活动	发作次数增加严重影响社会活动
10. 排便减少。	每天一次	每两三天一次	每四五天一次	每六七天一次或更少
11. 排便增多。	一天一次	一天三次	一天五次	一天七次或更多
12. 稀便。	标准稠度	略稀	糊状的	水样的
13. 硬粪。	标准稠度	略硬	硬粪	硬粪且分节偶尔和腹泻相混
14. 排便紧迫感。表现为排便紧迫感，不能控制排便的感觉。	正常控制	偶有排便紧迫干	频繁的排便紧迫感，突然需要如厕的感觉，影响社会活动	便失禁
15. 排便不尽感。表现为排使用力和排便不尽感。	无排便不尽感和费力感	偶有排便困难；偶有排便不尽感	明确的排便困难；通常伴有排便不尽感	排便极度困难；常规的感觉排便不尽

最近 2 天布里斯托大便分类：第\_\_\_\_\_型

## 布里斯托大便分类法



### 附件 2 饮食教育计划

(1) 食欲不振：注意色、香、味的调配，少食多餐，补充高能量高蛋白食物

(2) 恶心呕吐：①可食用少许开胃食物、饮料(如酸梅汤、果汁)，②使用偏酸味、咸味的食物以减轻症状，避免过甜或油腻辛辣的食物，③少食多餐，避免饥饿与过饱；注意水分与电解质补充，④在接受放疗或化疗前 2 h 内应避免进食，以防止呕吐。

(3) 味觉改变：①进餐前先以白开水漱口，去除口腔内的异味，提高味觉的敏感度；②味蕾对苦味敏感增加，应避免苦味强的食物。如患者觉得肉类有苦味，可将肉类以糖醋、果汁、香料先浸泡提味，或增加鱼虾类、蛋、奶制品、豆制品等，以增加蛋白质的摄入③经常变换食物菜色的搭配及烹调方法，多用味道浓的食品，例如以香菇、洋葱、果醋、咖喱、茄汁增强嗅觉、视觉上的刺激，弥补味觉的不足

(4) 口干：①口含冰块、咀嚼口香糖、饮用柠檬汁可减少口干的感觉

②食物应制成细软、有助于吞咽的形态，如果冻、肉泥冻、布丁等，或和肉汤、饮料等一起进食

(5) 口腔黏膜溃疡：①食用质软、清淡的食物，避免食用酸味强或粗糙生硬的食物，细嚼慢咽；②利用吸管吸吮液体食物；③补充 B 族维生素、维生素 C 和谷氨酰胺；④如经口摄入无法达到目标需要量，建议使用管饲肠内营养：

(6) 吞咽困难 ①选择质软、细碎且营养价值丰富的食物，如水蒸蛋、肉糜、豆腐，加以肉汁、肉汤勾芡烹调可帮助吞咽，果蔬需打碎成匀浆饮用；②为助摄入能量达标，建议补充给予口服营养补充或管饲肠内营养；③可酌情使用增稠剂，改善食物形状以帮助吞咽

(7) 腹胀 ①避免食用易胀气、粗糙多纤维的食物，如豆类、洋葱、瓜类、牛奶、碳酸饮料等；②少食多餐，正餐时不要喝太多汤汁及饮料，最好在餐前 30~60 min 饮用，进餐时勿讲话以免吸入过多的空气；③少吃甜食，且勿食用口香糖

(8) 腹泻 ①暂时采用低渣饮食，注意水分及电解质的补充，如无油肉汤、菜汤、果汁②避免油腻、不易吸收的食物，ONS 采用低脂配方③奶制品可能会加重腹泻，如需要，可酌情尝尝试低脂酸奶