

癌症恶病质的诊断及药物治疗进展

李 斌^{1,2,3}, 杨全军², 郭 澄^{1,2}

(1.上海中医药大学,上海 201203;2.上海交通大学附属第六人民医院,上海 200233;

3.本溪市中心医院,辽宁 本溪 117000)

摘 要:癌症恶病质是恶性肿瘤的常见并发症,是由多因素引起的一系列虚弱症状为临床表现的综合征。全文就癌症恶病质的定义、诊断规范化及药物治疗研究进展进行综述。

关键词:癌症恶病质;诊断;药物治疗

中图分类号:R730.6 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2013)12-1006-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2013.12.A011

Progress in Diagnosis and Drug Treatment in Cancer Cachexia

LI Bin^{1,2,3}, YANG Quan-jun², GUO Chen^{1,2}

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

2. The 6th People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China;

3. The Central Hospital of Benxi, Benxi 117000, China)

Abstract: Cancer cachexia is a common complication of cancer. It is a weakness symptom-like clinical manifestation caused by many factors. In this article the definition, standardization of diagnosis and the progress in drug therapy for cancer cachexia is reviewed.

Key words: cancer cachexia; diagnosis; drug therapy

癌症恶病质是恶性肿瘤并发的较为复杂的症状^[1],多以厌食、早期的饱胀、严重的体重下降、虚弱、贫血、水肿为临床表现,由多因素引起的一系列虚弱症状为临床表现的综合征。癌症恶病质有着较高的发病率和致死率,超过50%的癌症患者可能会发生恶病质,20%以上的患者可能直接死于恶病质^[2]。且许多早期的恶性肿瘤患者可能也存在恶病质,降低了机体对药物反应的敏感性与耐受性;恶病质也缩短了恶性肿瘤患者的生存期。因此,癌症恶病质越来越多的引起了关注,现将恶病质的定义、诊断及药物治疗研究进展综述如下。

1 对癌症恶病质的认识

1.1 对恶病质定义的认识

恶病质这一术语最初由罗马内科医生 Tesimone

of Leodicea 描述定义^[3]:由于慢性、严重、致死疾病引起的与消瘦和萎靡不振相关症状的一种状态。癌症患者较多出现这一症状,于是,癌症恶病质这一术语被习惯性应用,恶病质综合征常常伴随肿瘤发生。在肿瘤诊断时或诊断后大多针对肿瘤治疗,抗肿瘤治疗是首要的治疗;而在抗肿瘤治疗失效时,更多的是对症治疗,中晚期的癌症患者多数有体重下降及饮食摄入减少,此时的治疗仅仅以营养对症支持治疗,而恶病质治疗作为辅助治疗多被忽略^[4]。Dewys等^[5]报道化疗前体重减轻能降低化疗的疗效,减少了癌症患者中位生存期,提示体重减轻对于癌症患者预后及生存期的判定有着重要价值;至此,癌症恶病质逐渐引起重视。

当肿瘤进展,患者出现厌食、疲劳乏力、贫血及体力状态急剧下降时,患者实质上已进入了恶病质晚期,对抗肿瘤药物存在抵抗,也降低了体力状态和生存期。恶病质与肿瘤患者的治疗及预后紧密相关,因此,恶病质的定义与诊断迫切需要统一的标准。尽

收稿日期:2013-04-15;修回日期:2013-05-13

基金项目:上海交通大学理工交叉项目科研基金资助项目

通讯作者:郭澄,E-mail:gboos@126.com

管对癌症恶病质有着不同的定义描述^[1,6,7],但主要是描述上的细微差异,其核心是一致的,即以骨骼肌、脂肪丢失及厌食症为主的代谢异常引起的一系列以虚弱症状及系统炎症为主的临床综合征。对癌症恶病质的定义的认识基本达成一致。癌症恶病质定义的一致使得临床医生们能够较为明确的描述这一综合征。传统认为针对癌症恶病质的治疗处于辅助治疗,但是随着对其在改善抗肿瘤治疗的疗效及患者体力状态,延长生存期的认识逐渐加深,其诊断也有了更深入、全面的认识,并且认识到恶病质诊断的缺乏困扰了临床有效地干预及治疗恶病质药物的开发。

1.2 恶病质诊断的规范化

对恶病质定义认识的一致实质上体现了人们对癌症恶病质有了一致的认识,因而,恶病质的临床诊断迫切需要统一的标准。Fearon 等^[8]报道了对 170 例胰腺癌患者预后的研究中,认为体重减轻、摄食减少、系统炎症在癌症恶病质众多的预后影响因素中是最重要的,这三因素体系被认为比任何单一因素对生存期的判断有着更好的价值。鉴于恶病质的重要性,而且既往对恶病质的研究没有统一的临床诊断标准,Evans 等^[7]报道了 2008 年 10 月在美国华盛顿经临床营养学家讨论达成一致的关于恶病质的较为明确清晰的诊断标准,具备主要条件:12 个月内体重下降 $\geq 5\%$,或存在潜在的疾病(体质指数 $\leq 20.0\text{kg/m}^2$)而体重下降 $< 5\%$;同时具备下列条件中的 3 条:①肌力降低,②疲劳,③厌食,④低的去脂质量指数,⑤异常的生化反应,即炎症标志物的增加(C 反应蛋白 $> 5.0\text{mg/L}$,IL-6 $> 4.0\text{pg/ml}$),低的血清蛋白 $< 3.2\text{g/dl}$,贫血(血红蛋白 $< 12\text{g/dl}$)。至此,恶病质的概念较为清晰,而作为引起恶病质最主要的癌症因素,即癌性恶病质的诊断更加需要标准化。在随后的研究中,对于其诊断仍然是集中在其对恶性肿瘤生存期的影响因素的筛选中,基于恶病质主要机制是骨骼肌及脂肪减少引起体重减轻,最直接的结局是体力状态的丧失及致死率的上升;因此,体重减轻仍然是癌症恶病质诊断标准的首选。Bozzetti 等^[3]进一步通过对多中心、大样本癌症恶病质预后因素的比较,依据 10%的体重下降为切入点,以及有无伴随症状分为症状性恶病质前期、有症状恶病质前期、无症状恶病质期及症状性恶病质期。至此,癌症恶病质的诊

断标准与分类已初步形成,极大程度的简化与方便了临床诊断及早期的干预。Fearon 等^[9]于 2011 年报道了由全球 8 国不同领域专家经过小组讨论、2 个 Delphi 循环达成共识的关于癌症恶病质的诊断标准:6 个月内体重下降 $\geq 5\%$;或体质指数 $< 20.0\text{kg/m}^2$,体重下降 $> 2\%$;或少肌症相关的四肢骨骼肌指数下降(男性 $< 7.26\text{kg/m}^2$,女性 $< 5.45\text{kg/m}^2$),体重下降 $> 2\%$;对癌性恶病质的诊断及临床分期进行了界定,依据临床症状及恶病质的进展程度明晰了恶病质前期和难治性恶病质期;为临床医生提供了诊断、干预、对疾病程度及预后的判定的依据。对比恶病质诊断标准,癌症恶病质的诊断标准更加简单实用,这可能与癌症的进展和其它慢性疾病的进展程度不同有关。在随后的研究中,Wallengren 等^[10]对 405 例进展期癌症患者比较了不同的恶病质诊断标准,对生活质量、生理功能及生存期进行了比较,体重下降、疲劳及系统炎症与恶病质的相关性最大。基于专家一致的意见,临床上癌性恶病质的定义和诊断较为明晰,尽管尚需要客观的明确的标志物来精确地定义与分期,但对癌性恶病质的认识也由浅显阶段上升到了清晰、深入阶段。

2 癌症恶病质的药物临床研究

恶病质是一种多因素引起的厌食、能量和代谢紊乱疾病,其在病理生理上以脂肪及肌肉的合成和降解比例颠倒为主^[11,12];因此,治疗上主要以改善厌食、增加饮食摄入,调节代谢因素来抑制肌肉、脂肪降解,增加合成来抵制恶病质的发生、发展。

2.1 改善恶病质食欲的药物

类固醇类激素甲羟孕酮(MA)是目前多项随机对照试验已证实了的能够改善癌症恶病质患者的食欲、热量摄入和营养状态的有效药物之一,而且短期的应用患者的耐受性较好,改善非液体体重,其作用机制可能是抑制了恶病质产生的与厌食有关的细胞因子如肿瘤坏死因子的释放^[13,14];Strang 等^[15]对 MA 的随机对照临床试验进行评价,纳入了 26 项临床研究(共 3887 例患者),结果显示 MA 对癌症和艾滋病患者的恶病质治疗是有效和安全的,能够改善食欲和体重。Ruiz Garcia 等^[16]对 MA 的系统评价中纳入了 35 个临床试验,对 3963 例患者评价其疗效,

3180 例患者评价安全性;结果 MA 改善了癌症患者的食欲和体重,但由于其潜在的水肿、血栓等副作用,即使在姑息治疗的患者也应该慎重使用。胃饥饿素(ghrelin)属于生长激素分泌受体的配体,即脑肠肽,于 1999 年 10 月被发现并命名,主要由胃黏膜分泌而生成,生理功能上 ghrelin 能刺激生长激素的释放,通过刺激饮食和促进脂解调节能量平衡^[17-19];而 ghrelin 能够抑制与厌食有关的炎症因子如白介素 1 β (IL-1 β)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的产生^[20],直接阻断了引起厌食症的因素;因此,能有效的改善恶病质症状,但是由于 ghrelin 注射的用药途径及较短的半衰期并没有获准应用。ghrelin 的类似物阿拉莫林有着更长的半衰期,一项多中心随机对照试验^[21]对 16 例患者每天给予 50mg 阿拉莫林与安慰剂对照治疗 3d,显示阿拉莫林改善了癌症恶病质患者的体重及生长激素、胰岛素样生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)水平,不良反应轻微,此项研究为阿拉莫林未来深入的研究开发提供了依据。沙利度胺(Thalidomide)有着抗血管生成、免疫调节及细胞因子调节的多种作用,其抗骨髓瘤的作用确定,对实体瘤等恶性肿瘤抗肿瘤作用也在进行^[22];多项临床研究^[23,24]显示 Thalidomide 能改善恶病质患者的厌食症状,其机制可能通过抑制与厌食有关的细胞因子如 TNF- α 的生成;同时,其也阻断了与肌肉分解有关的信号通路的上游,增加了体重尤其是去脂体重;Gordon 等^[25]对 Thalidomide 的单中心、双盲、随机安慰剂对照研究中,招募了 50 例体重下降 $\geq 10\%$ 的晚期胰腺癌患者,每天给予 20mg 的治疗药物,分别在 4 周和 8 周时对体重及功能状态进行评价,结果显示 Thalidomide 在改善体力状态和体重上有着较好的疗效,而且耐受性较好。

2.2 抑制恶病质炎症反应的药物

非甾体抗炎药(NSAID)及选择性的环氧化酶 2 抑制剂能够抑制系统炎症反应,从而减少癌症发生过程中产生的炎症因子,进而抑制炎症因子信号途径的肌肉降解,增加体重,对于急性期炎症反应蛋白的生成有着抑制作用;从而,对恶病质的治疗有着积极地作用。早期的多项临床试验^[26,27]报道了布洛芬对于恶性肿瘤患者的静息期能量及肝脏急性期反应蛋白改变的影响,短期治疗是有利的,其临床长期的应用还有待于进一步研究。Lai 等^[28]报道了塞来昔

布的临床研究,11 例头颈部恶性肿瘤患者随机分配到治疗组和安慰剂组,21d 的治疗显示了治疗组体质指数的增加、生活质量的改善,且没有观察到不良反应。而最近 Solheim 等^[29]对既往发表的关于非甾体抗炎药治疗癌症恶病质的文献进行系统评价,纳入了 4 篇随机对照试验,分别为 NSAID 类药物塞来昔布、布洛芬、吲哚美辛对癌症恶病质的临床研究。结果显示,NSAID 类药物可以改善癌症恶病质患者的体重、体力状态、自述的生活质量和炎症参数;但是并没有充足的证据推荐此类药物对癌症恶病质患者的临床广泛应用。二十碳五烯酸(EPA)是 n-3 饱和脂肪酸家族的主要成分,广泛存在鱼油中,能够降低白介素 1(IL-1)和 TNF- α 的水平,但有研究显示其并没有增加体重的优势^[30]。一项 Meta 分析^[31]纳入了 5 个中心的 587 例恶病质患者,结果也显示了 EPA 对改善恶病质症状不能确定。褪黑激素是由松果体产生释放的一种胺类激素,在体内含量小,功能复杂;有研究^[32-34]显示褪黑激素有增加体重的作用,血清 TNF 水平的下降表明了其主要是通过调节骨骼肌降解过程中的炎性介质,通过抑制了炎症信号通路来起作用的;但是最近的一项随机对照双盲的临床研究^[35]在临床并未有显示优势:在进展期癌症恶病质患者中,每天晚上口服 20mg 褪黑素,与安慰剂对比并没有改善患者的食欲、体重和生活质量。

2.3 针对恶病质治疗的中药

恶病质表现出来的一系列症状与中医“虚劳”的症状极其相似,因而归属于“虚劳”范畴,其病变涉及五脏,尤以脾肾为主;因此,针对恶病质的中药治疗多以气血阴阳为纲、五脏虚候为目来辨证施治。近年来一系列临床研究报道显示了传统中药尤其补脾益肾药对恶病质的改善有一定的益处,但尚需更加深入的治疗机制、规范的临床试验及客观的评价指标证实。黄云胜^[36]、黄振步^[37]、黄海福^[38]分别予健脾益肾系列中药治疗癌症恶病质患者,将癌症恶病质患者随机分为治疗组和对照组(甲地孕酮或 MA)观察,得出健脾补肾法治疗癌症恶病质患者具有良好的临床疗效的结论。对单味中药有效成分及中药注射液的临床研究与实验研究也增加了中医药治疗癌症恶病质的前景。

2.4 多重模式与多靶点治疗

尽管临床对于癌症恶病质的单一药物的研究显

示有潜在的作用, 诸多的临床前实验也对其作用疗效与途径进行研究, 但是由于癌症恶病质复杂的因素、机制和骨骼肌合成降解的网络信号途径, 单一的干预途径并没有遏制恶病质的进展。因此, 多模式、多途径的联合用药干预治疗可能是治疗的趋势, 更多的联合治疗的临床试验正在或已经完成。Mantovani^[39]进行了药物联合治疗恶病质的临床研究, 对332例恶病质患者进行了4种药物的单独应用与任两种药物的联合治疗, 结果显示联合用药疗效优于单用; Madeddu等^[40]对MA联合塞来昔布治疗癌症恶病质的研究观察了60例患者, 结果联合用药要优于单独用药; Atonio Macciò等^[41]对104例晚期妇科癌症恶病质患者进行了MA联合其它抗恶病质药物与单独应用的比较, 得出了联合用药可比单独用药更好地改善恶病质症状的结论; 而Wen等^[42]对102例癌症恶病质患者随机分组, 分别给予MA联合沙利度胺与MA单独治疗, 结果显示, 对于改善癌症相关的恶病质综合征, 联合用药比单独用药更加有效。基于恶病质的肌肉降解和合成信号复杂的调控途径的抑制药物多处于临床前研究, 具有多重作用机制与靶点的MT-102也已进入临床试验^[43], II期临床ACT-ONE试验对132例非小细胞肺癌和结肠癌的恶病质患者给予MT-102不同剂量与安慰剂, 显示MT-102可明显地改善恶病质患者体重的疗效, 期待着ACT-TWO临床试验研究的成功。

3 展 望

目前, 癌症恶病质的临床诊断标准较为明确, 以体重下降为主要标准的诊断便于临床判定; 但是, 尚需寻找在恶病质发生发展过程中特异度和敏感性较好的客观的生物分子标志物, 有助于恶病质早期的判定及预测。癌症恶病质的机制复杂, 目前仍未明确, 限制了临床有效治疗药物的开发和筛选; 并且大多数药物在临床应用上并没有显示出益处及良好的安全性, 目前并没有特异性的单一有效治疗癌性恶病质的药物。因此, 需要大样本、多中心、双盲、随机对照的临床试验的研究能够对已经在临床应用及进入临床试验的药物提供更高级别的循证医学证据; 未来的关注是对具有多重靶点药物及不同作用途径的药物联合应用, 以及严格的临床试验对治疗癌症

恶病质的药物进行研究。

参考文献:

- [1] Blum D, Omlin A, Fearon K, et al. Evolving classification systems for cancer cachexia: Ready for clinical practice? [J]. Support Care Cancer, 2010, 18(3):273-279.
- [2] Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(11):862-871.
- [3] Bozzetti F, Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009, 33(4):361-367.
- [4] Davis MP, Dickerson D. Cachexia and anorexia: cancer's covert killer[J]. Support Care Cancer, 2000, 8(3):180-187.
- [5] Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group [J]. Am J Med, 1980, 69(4): 491-497.
- [6] Muscaritoli M, Anker SD, Argiles JM, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics"[J]. Clin Nutr, 2010, 29(2):154-159.
- [7] Evans WJ, Morley JE, Argiles JM, et al. Cachexia: a new definition[J]. Clin Nutr, 2008, 27(6):793-799.
- [8] Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis [J]. Clin Nutr, 2006, 25(6):1345-1350.
- [9] Fearon K, Strasser F, Bosaeus L, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5): 489-495.
- [10] Wallengren O, Lundholm K, Bosaeus L. Diagnostic criteria of cancer cachexia: relation to quality of life, exercise capacity and survival in unselected palliative care patients [J]. Support Care Cancer, 2013, 21(6):1569-1577.
- [11] Fearon KC. The Sir David Cuthbertson Medal Lecture 1991. The mechanisms and treatment of weight loss in cancer[J]. Proc Nutr Soc, 1992, 51(2):251-265.
- [12] Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia[J]. Physiol Rev, 2009, 89(2):381-410.
- [13] Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, et al. A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer[J]. Cancer, 1990, 66(6):1279-1282.
- [14] Neri B, Garosi VL, Intini C. Effect of medroxyprogesterone acetate on the quality of life of the oncologic patient: a multicentric cooperative study [J]. Anticancer Drugs, 1997, 8(5):459-465.
- [15] Strang P. The effect of megestrol acetate on anorexia, weight loss and cachexia in cancer and AIDS patients (review) [J]. Anticancer Res, 1997, 17(1B):657-662.
- [16] Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syn-

- drome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 3:CD004310.
- [17] van der Lely AJ, Tschoop M, Heiman ML, et al. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(3):426–457.
 - [18] Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, et al. Ghrelin: a hormone with multiple functions [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2004, 25(1):27–68.
 - [19] Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function[J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(2):495–522.
 - [20] Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(1):57–66.
 - [21] Garcia JM, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study [J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(1):129–137.
 - [22] Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56(1): 4–12.
 - [23] Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, et al. Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: preliminary report[J]. *Ann Oncol*, 1999, 10(7): 857–859.
 - [24] Khan ZH, Simpson EJ, Cole AT, et al. Oesophageal cancer and cachexia: the effect of short-term treatment with thalidomide on weight loss and lean body mass[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(5): 677–682.
 - [25] Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial[J]. *Gut*, 2005, 54(4):540–545.
 - [26] Preston T, Fearon KC, McMillan DC, et al. Effect of ibuprofen on the acute-phase response and protein metabolism in patients with cancer and weight loss[J]. *Br J Surg*, 1995, 82(2):229–234.
 - [27] Wigmore SJ, Falconer JS, Plester CE, et al. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 1995, 72(1):185–188.
 - [28] Lai V, George J, Richey L, et al. Result of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract[J]. *Head Neck*, 2008, 30(1):67–74.
 - [29] Solheim TS, Fearon KC, Blum D, et al. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review[J]. *Acta Oncol*, 2013, 52(1): 6–17.
 - [30] Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, 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.
 - [31] Dewey A, Baughan C, Dean T, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 1:CD004597.
 - [32] Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, et al. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? [J]. *Eur J Cancer*, 1996, 32A(8):1340–1343.
 - [33] Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? [J]. *Support Care Cancer*, 2002, 10(2):110–116.
 - [34] Lissoni P. Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms[J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2007, 55(3–4):201–204.
 - [35] Del Fabbro E, Dev R, Hui D, et al. Effects of Melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial[J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 31(10):1271–1276.
 - [36] Huang YS. Clinical observation of the treatment with Strengthening Spleen and Nursing Kidney for 34 patients with cancer cachexia [J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2009, 36(17):1147–1148. [黄云胜. 健脾补肾法治疗癌症恶病质 34 例临床观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36(17): 1147–1148.]
 - [37] Huang ZB, Zhu CY, Chen GQ, et al. Clinical trial of treatment with er xian liu jun decoction for 35 patients with cancer cachexia[J]. *Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2011, 43(5):37–38. [黄振步, 朱春雅, 陈光群, 等. “二仙六君汤” 治疗癌症恶病质 35 例临床研究[J]. *江苏中医药*, 2011, 43(5): 37–38.]
 - [38] Huang HF. The effect of treatment with strengthening spleen and nursing kidney for 30 patients with cancer cachexia [J]. *Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacology*, 2012, 21(8):91–92. [黄海福. 补肾健脾法治疗癌症恶病质 30 例临床疗效观察 [J]. *中国民族民间医药杂志*, 2012, 21(8):91–92.]
 - [39] Mantovani G. Randomised phase III clinical trial of 5 different arms of treatment on 332 patients with cancer cachexia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14(4):292–301.
 - [40] Madeddu C, Dessi M, Panzone F, et al. Randomized phase clinical trial of a combined treatment with carnitine plus celecoxib±megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome [J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 31(2):176–182.
 - [41] Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 12(4): 417–425.
 - [42] Wen HS, Li X, Cao YZ, et al. Studies on the treatment of cancer cachexia with Megestrol Acetate plus Thalidomide [J]. *Chemotherapy*, 2012, 58(6):461–467.
 - [43] Stewart Coats AJ, Srinivasan J, Surendran J, et al. The ACT-ONE trial, a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal: study design [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011, 2(4): 201–207.