

# 肿瘤恶病质治疗药物的基础和临床研究进展

杨全军<sup>1,2\*</sup>, 李斌<sup>1</sup>, 万丽丽<sup>1</sup>, 郭澄<sup>1,2#</sup>(1.上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233; 2.上海交通大学药学院, 上海 200233)

中图分类号 R978.1<sup>+</sup>5; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)14-1320-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.14.26

**摘要** 目的: 综述目前肿瘤恶病质治疗药物的基础和临床研究, 为临床药物治疗提供依据, 为药物研发提供参考。方法: 检索近年来肿瘤恶病质治疗药物的临床试验和基础研究相关文献, 对临床治疗药物和在研药物进行综述。结果与结论: 肿瘤恶病质的治疗主要针对体质量减轻。食欲刺激药孕激素是因为水潴留增加体质量, 并不能有效改善肌肉萎缩; 筛选具有对抗肌肉萎缩的药物, 才能从根本上给肿瘤恶病质患者带来福音。中医药在肿瘤恶病质治疗中发挥了重要作用, 但临床疗效评价标准的缺乏限制了其推广应用, 建立恶病质分期治疗标准有助于中医药在肿瘤恶病质治疗中作用的发挥, 也有助于恶病质治疗药物的研发。

**关键词** 肿瘤恶病质; 肌肉萎缩; 临床试验; 药物治疗; 甲地孕酮

肿瘤恶病质是恶性肿瘤并发的一组多因素系统综合征, 以进行性肌肉组织萎缩和体质量减轻为主要特征, 可能会伴随脂肪组织的分解, 并且这种状况不能被常规营养支持逆转, 致使进行性的机体功能障碍<sup>[1-2]</sup>。其临床特征包括厌食、体质量减轻、虚弱、贫血、慢性炎症反应、性功能障碍和胰岛素抵抗, 这些导致患者生命质量下降和生存期显著缩短。据流行病学调查显示, 美国肿瘤患者群体中肿瘤恶病质的发病率在30%以上<sup>[3]</sup>, 老年人更为常见, 其中胃肠道肿瘤、肺癌、胰腺癌等实体瘤发病率较高, 早期诊断发病率为60%以上, 晚期和终

末期的发病率更是高达80%<sup>[4]</sup>。我国暂无肿瘤恶病质的流行病学调查。

虽然肿瘤恶病质的发生机制尚未完全阐明, 但是在肿瘤疾病进程中, 恶病质状况严重干预了肿瘤的治疗程序, 增加合并症的发生, 影响了患者生活质量和生存期。而在临床实践中, 营养支持的作用有限, 亟待有效的治疗药物。本文总结了近几年肿瘤恶病质治疗药物的基础研究和临床试验情况, 并给出常见肿瘤恶病质治疗药物的应用信息。

## 1 食欲刺激药

- [13] Lukes AS, Muse K, Richter HE, *et al.* Estimating a meaningful reduction in menstrual blood loss for women with heavy menstrual bleeding[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(11): 2 673.
- [14] Muse K, Lukes AS, Gersten J, *et al.* Long-term evaluation of safety and health-related quality of life in women with heavy menstrual bleeding treated with oral tranexamic acids[J]. *Womens Health: Long Engl*, 2011, 7(6): 699.
- [15] Nilsson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia with an anti-fibrinolytic agent, tranexamic acid (AMCA): a double blind investigation[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1967, 46(4): 572.
- [16] Andersch B, Milsom I, Rybo G. An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1988, 67(7): 645.
- [17] Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid[J]. *BMJ*, 1996, 313(7 057): 579.
- [18] Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid: a double-blind trial[J]. *Br Med J*, 1970, 4(5 729): 214.
- [19] Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, *et al.* Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(2): 212.
- [20] Kriplani A, Kulshrestha V, Agarwal N, *et al.* Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2006, 26(7): 673.
- [21] Milsom I, Andersson K, Andersch B, *et al.* A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164(3): 879.
- [22] Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, *et al.* Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995, 102(5): 401.
- [23] Vermynen J, Verhaegen-declercq ML, Verstraete M, *et al.* A double blind study of the effect of tranexamic acid in essential menorrhagia[J]. *Thromb Diath Haemorrh*, 1968, 20(3): 583.

(收稿日期: 2013-04-15 修回日期: 2013-06-16)

\* 博士研究生。研究方向: 恶病质及肌肉萎缩的药物研发。电话: 021-2405878。E-mail: myotime@sjtu.edu.cn

# 通信作者: 主任药师, 教授, 博士研究生导师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 021-24058789。E-mail: guoc66@gmail.com

## 1.1 孕激素

主要使用的有甲地孕酮(Megestrol)和醋酸甲羟孕酮(Medroxyprogesterone),是目前临床上用于肿瘤恶病质的推荐用药。有研究显示甲地孕酮在日剂量160~1 600 mg范围内对进食量、能量代谢和体质量增加显示出良好的临床效果,并且呈现出剂量依赖性;同时患者的生理感受也得到了显著改善,所以临床应用时推荐剂量是以日剂量160 mg逐步增加到取得合适的临床反应为止<sup>[5]</sup>。最新资料显示7.5 mg/(kg·d)剂量的甲地孕酮能显著增加18周岁以下肿瘤患者20.9%的体质量<sup>[6]</sup>。动物实验证实甲地孕酮改善患者食欲和增加体质量可能与其具有糖皮质激素样作用相关,其能有效下调炎症细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6等的合成和释放,并且增加中枢神经系统中神经肽Y含量而刺激食欲<sup>[7]</sup>。甲羟孕酮在日剂量为1 000 mg时具有与甲地孕酮类似的刺激食欲、改善食物摄入、稳定体质量的作用;但是当剂量继续增加时显示出明显的副作用。孕激素的主要不良反应为水潴留、静脉血栓、电解质紊乱、子宫出血、肾上腺功能不全和库氏综合征,禁忌证包括血管栓塞、心力衰竭和水潴留。目前由于临床资料的异质性,Meta分析不能得出甲地孕酮显著改善生活质量的结论,但多个临床试验证实甲地孕酮能明显提高肿瘤患者的Karnofsky指数<sup>[8-9]</sup>。

## 1.2 大麻类

该类药物主要包括屈大麻酚(Dronabinol)、大麻隆(Nabilone)和左南曲朵(Levonantradol),都为高脂溶性化合物,适应证是细胞毒类药物化疗引起的恶心、呕吐和艾滋病(AIDS)相关性厌食综合征。应用该药时最可能取得治疗效果的是对抗化疗引起的恶心,并能有效地刺激食欲,额外的益处是该类药物具有止痛、肌肉放松和情绪改善作用<sup>[10]</sup>。该类药物可通过吸入、静脉注射和口服3种方式给药,吸入和静脉注射后几分钟内达到峰浓度,口服则需要2 h,而峰效应则出现在峰浓度后15~30 min。由于其精神依赖作用,临床应用受到严格限制,只有严重的肿瘤相关性厌食综合征可以使用<sup>[11]</sup>。

## 2 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动药

该类药物原本用于反应性气道障碍,后来临床实践中发现其具有良好的同化代谢特性,动物实验证明其增加肌肉质量可能是因为能增加肌肉蛋白的合成,同时降低肌肉蛋白的分解,早期临床试验证明沙丁胺醇具有显著的增加肌肉质量和改善握力的作用<sup>[12]</sup>,后来发现克伦特罗在骨科手术后能促进膝伸肌力量快速康复,而对照组则需要6周<sup>[13]</sup>。尽管目前该类药物对于肌肉质量的基础研究较多,但是由于其心肌肥厚等副作用,临床试验受到严格限制。在福莫特罗(Formoterol)对抗肿瘤恶病质的代谢组学研究中,荷瘤balb/c小鼠连续3周按照2 mg/(kg·d)给药,发现福莫特罗可以有效干预恶病质的脂肪酸分解和三羧酸循环,改善氨基酸代谢和分解,尤其是保存部分支链氨基酸如缬氨酸和亮氨酸,纠正体内物质代谢过程<sup>[14]</sup>,并且没有观察到明显的心脏毒性。更多的体内外研究有待进行,以期评估 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动药在治疗肿瘤恶病质方面改善肌肉萎缩的疗效和产生心脏毒性的风险。

## 3 同化激素

该类药物是天然来源的雄性激素经结构改造,降低雄激

素活性,提高蛋白同化活性而得到的半合成激素类药物,具有增加蛋白合成、促进雄激素受体表达、刺激生长激素和胰岛素样生长因子I合成与释放、拮抗糖皮质激素的活性。在AIDS感染的消耗性综合征患者体内,临床试验显示肌肉注射300 mg睾酮16周后,能显著增加患者非脂体质量2.8 kg,同时患者心理状况和生活质量评分也显著提高<sup>[15-16]</sup>;另有研究显示每周200 mg去甲睾酮肌肉注射能提高患者血红蛋白浓度和体质量,延长生存期<sup>[17]</sup>;而氧甲氢龙在慢性阻塞性肺炎患者体内显示能明显提高患者瘦组织体质量的作用<sup>[18]</sup>。关于同化激素应用于肿瘤恶病质的临床疗效和治疗方案值得深入进行。

## 4 非甾体抗炎药物

在一组135例体质量减轻的肿瘤患者群体进行的临床试验证明,每日2次口服50 mg的吲哚美辛能将患者的生存期从对照组的250 d延长到510 d,同时患者的体能状况也较对照组有显著的提高<sup>[19]</sup>。一项长达16年的近300例临床患者群体中进行的回顾性病例对照研究结果显示,吲哚美辛具有降低静息期能量消耗、增加进食量的作用,并且可以降低急性期反应蛋白,增加脂肪组织重量<sup>[20]</sup>。另一项300例胃肠道肿瘤患者群体试验显示,营养支持加上吲哚美辛和促红细胞生成素联合治疗可有效提高患者生存率和代谢效率,增加体质量和食物摄入<sup>[21]</sup>。最新一项试验采用日剂量500 mg甲羟孕酮合并200 mg塞来昔布治疗重度非小细胞肺癌,患者进行6周治疗后,临床结果显示体质量减轻症状被有效缓解,体质量指数和瘦体组织都有提高,另外能量代谢、恶心、疲劳都得到有效缓解,食欲也有显著的改善<sup>[22]</sup>。这些研究结果说明抗炎药物,特别是非甾体抗炎药,在肿瘤恶病质防治中具有重要意义,也提示肿瘤恶病质的发生发展与慢性炎症密不可分,开发新的抗慢性炎症的药物对恶病质防治是一种新的策略。

## 5 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸

该类化合物最受关注的是二十五碳五烯酸(EPA),多项试验证实该成分可减轻患者胰岛素抵抗、减少细胞因子释放、提高患者生活质量、稳定体质量、减少静息期能量消耗。在60例实体瘤患者群体中进行的临床试验显示,富含EPA的鱼油和维生素E的联合治疗方案能显著延长恶病质患者的生存期,降低TNF- $\alpha$ 的水平,并且可以有效地提高T辅助细胞与T抑制细胞的比例,这提示 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸对肿瘤恶病质终末期患者治疗是有益的<sup>[23]</sup>。另外一项研究旨在比较富含EPA的营养支持方案和等热量等氮含量的营养支持方案,结果发现虽然富含EPA的营养支持方案没有显著地提高患者体质量,但却增加了肌肉质量,并提高患者生活质量评分<sup>[24]</sup>。EPA的临床耐受剂量是0.3 g/(kg·d)<sup>[25]</sup>,高剂量口服易致腹泻。包括5个随机临床试验的587例病例Meta分析结果并不支持EPA能改善重度肿瘤患者恶病质症状的结论<sup>[26]</sup>,原因可能是目前的临床研究病例有效,临床效果未能较全面地发现,更多的涉及剂量和服药周期的临床试验正在进行。

## 6 天然产物

天然产物是现代药物的一个重要来源,从天然产物中寻找肿瘤恶病质的治疗药物也取得了一些成果。姜黄素可有效的抑制核转录因子核因子(NF)- $\kappa$ B的激活,多篇文献研究其抗肿瘤恶病质作用;小鼠模型中连续4 d腹腔注射10~60 mg/kg

剂量的姜黄素可剂量依耐性地抑制脂多糖(LPS)诱导的腓肠肌和趾长伸肌萎缩<sup>[27]</sup>。在小鼠移植MAC16细胞系的动物模型中,250 mg/kg的姜黄素C3复合物能增加恶病质小鼠25%的体质量上升,增加腓肠肌质量,并且可抑制蛋白酶复合物的活性,减少MuRF1和MAFbx的表达<sup>[28]</sup>。在蛋白水解诱导因子(PIF)刺激下的肌小管体外模型中,姜黄素可有效抑制泛素化蛋白酶的活性,减少蛋白酶复合物的活性<sup>[29]</sup>。在YAH-130腹水瘤诱导的大鼠恶病质动物模型中,姜黄素可有效抑制肿瘤生长,但对肌肉质量无显著影响<sup>[30]</sup>。而在MAC16诱导的恶病质模型中,Wyke的研究显示150、300 mg/kg的姜黄素对肌肉蛋白浓度和肌肉质量无显著改变<sup>[29]</sup>。这提示单纯的姜黄素在体内动物模型中并不具备抗肿瘤恶病质的潜力。白藜芦醇和苦参碱也具有一定的对抗肿瘤恶病质细胞因子水平升高的作用,但是其药理效应还需要进一步研究确认。该课题组也对小白菊内酯进行了抗肿瘤恶病质的研究,发现其可有效地减轻荷瘤小鼠的肿瘤负担,缓解其肌肉萎缩和体质量减轻的症状,并降低血清中TNF- $\alpha$ 的水平和肌肉组织中泛素蛋白连接酶的MuRF1的表达<sup>[31]</sup>。天然产物抗肿瘤恶病质的研究还有较多困难,但从天然产物中发现抗肿瘤恶病质的治疗药物依然有待进行。

## 7 中医药治疗

恶病质在祖国医学中属于“虚劳”范畴,久病不愈,脾虚不运,饮食不节,气血阴阳不足,脏腑功能失调,肌肤失于濡养,以致“大骨枯槁大肉陷下”,其病变涉及五脏,尤以脾虚为主。传统中医药治疗肿瘤恶病质的研究已有不少报道。如康莱特注射液(薏苡仁提取物)可明显降低肿瘤恶病质小鼠血清中TNF- $\alpha$ 的水平,提高自然杀伤(NK)细胞活性,促进小鼠脾淋巴细胞增殖;临床试验结果显示康莱特注射液对中晚期肝癌、胰腺癌可以提高患者Karnofsky评分、增加体质量、改善患者临床症状、稳定病情、改善恶病质状况<sup>[32]</sup>。再如白术挥发油可有效阻止肿瘤恶病质鼠体质量下降,增加其摄食量,延缓肿瘤生长,并降低血清中TNF- $\alpha$ 和IL-6水平,提高IL-2水平,且其疗效优于康莱特注射液组<sup>[33-34]</sup>;临床试验显示其有效成分白术内酯I可以显著增加患者食欲、上臂肌肉周径,改善消瘦及体力状况,并降低血中细胞因子以及尿中蛋白水解诱导因子的水平<sup>[35-36]</sup>。这些基础研究和临床试验提示中医药在肿瘤恶病质预防和治疗方面大有可为。

综上所述,目前临床上肿瘤恶病质的治疗药物主要是孕激素甲地孕酮和甲羟孕酮,而这类药物的主要作用特点是通过水滞留保存体质量。基于恶病质最主要的病理特征——进行性的骨骼肌萎缩和肌蛋白降解,发现具有对抗肌肉萎缩的药物,才能从根本上给肿瘤恶病质患者带去福音。目前研究发现恶病质肌肉萎缩并不能被常规营养支持所逆转,而既有的改善肌肉萎缩、增加同化作用的药物,如 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动剂和同化激素,则由于广泛的药理效应和副作用迟迟未被批准用于临床防治。祖国医学为肿瘤恶病质的防治提供了另外一种思路,中药康莱特注射液和苦参碱注射液被我国食品药品监督管理局批准用于肿瘤恶病质的治疗,其疗效获得了临床肯定,但是存在争议的肿瘤恶病质的临床疗效评价标准限制了其推广。建立标准的肿瘤恶病质诊断和治疗标准有助于其药物研发和试验,虽然第五次世界恶病质大会对恶病

质的诊断和治疗标准进行了全面的阐述<sup>[37]</sup>,但是在临床应用方面,我国还亟待制订详细的肿瘤恶病质预防和治疗指南。

## 参考文献

- [ 1 ] Fearon K, Strasser F, Anker SD, *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus [J]. *The Lancet Oncology*, 2011, 12(5): 489.
- [ 2 ] Nicolini A, Ferrari P, Masoni MC, *et al.* Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: a mini-review on pathogenesis and treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(8): 807.
- [ 3 ] Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 83(4): 735.
- [ 4 ] Murphy KT, Lynch GS. Update on emerging drugs for cancer cachexia[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2009, 14(4): 619.
- [ 5 ] Gagnon B, Bruera E. A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer[J]. *Drugs*, 1998, 55(5): 675.
- [ 6 ] Cuvelier GD, Baker TJ, Peddie EF, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of megestrol acetate as an appetite stimulant in children with weight loss due to cancer and/or cancer therapy[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(4): 672.
- [ 7 ] Argilés JM, Anguera A, Stemmler B. A new look at an old drug for the treatment of cancer cachexia: megestrol acetate[J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(3): 319.
- [ 8 ] Leśniak W, Bała M, Jaeschke R, *et al.* Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome—a systematic review and meta-analysis[J]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2008, 118(11): 636.
- [ 9 ] Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, *et al.* Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 28(3): CD004310.
- [ 10 ] Mattes RD, Engelman K, Shaw LM, *et al.* Cannabinoids and appetite stimulation[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1994, 49(1): 187.
- [ 11 ] Walsh D, Nelson K, Mahmoud FA. Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology[J]. *Support Care Cancer*, 2003, 11(3): 137.
- [ 12 ] Kissel JT, McDermott MP, Mendell JR, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of albuterol in facioscapulohumeral dystrophy[J]. *Neurology*, 2001, 57(8): 1434.
- [ 13 ] Maltin CA, Delday MI, Watson JS, *et al.* Clenbuterol, a beta-adrenoceptor agonist, increases relative muscle strength in orthopaedic patients[J]. *Clin Sci*, 1993, 84(6): 651.
- [ 14 ] Yang Q, Yang G, Wan L, *et al.* Serum metabolic profiles reveal contribution of formoterol to cachexia in a tu-

- mor-bearing mouse[J]. *Mol Bio Syst*, 2013, 9(12): 3 015.
- [15] Knapp PE, Storer TW, Herbst KL, *et al.* Effects of a supra-physiological dose of testosterone on physical function, muscle performance, mood, and fatigue in men with HIV-associated weight loss[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(6): E1 135.
- [16] Bhasin S, Storer TW, Javanbakht M. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels[J]. *JAMA*, 2000, 283(6): 763.
- [17] Storer TW, Woodhouse LJ, Sattler F, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of nandrolone decanoate in human immunodeficiency virus-infected men with mild to moderate weight loss with recombinant human growth hormone as active reference treatment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4 474.
- [18] Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T, *et al.* Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone[J]. *Chest*, 2002, 122(2): 421.
- [19] Reid J, Hughes CM, Murray LJ, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review[J]. *Palliat Med*, 2013, 27(4): 295.
- [20] Lundholm K, Daneryd P, Korner U, *et al.* Evidence that long-term COX-treatment improves energy homeostasis and body composition in cancer patients with progressive cachexia[J]. *Int J Oncol*, 2004, 24: 505.
- [21] 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): 1 967.
- [22] Cerchietti LC, Navigante AH, Peluffo GD, *et al.* Effects of celecoxib, medroxyprogesterone, and dietary intervention on systemic syndromes in patients with advanced lung adenocarcinoma: a pilot study[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2004, 27(1): 85.
- [23] Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, *et al.* Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial[J]. *Cancer*, 1998, 82(2): 395.
- [24] 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): 1 479.
- [25] Burns CP, Halabi S, Clamon GH, *et al.* Phase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia: cancer and leukemia group B study 9473 [J]. *Clin. Cancer Res*, 1999, 5(12): 3 942.
- [26] 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, 24(1): CD004597.
- [27] Jin B, Li YP. Curcumin prevents lipopolysaccharide-induced atrogen-1/MAFbx upregulation and muscle mass loss[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2007, 100(4): 960.
- [28] Siddiqui RA, Hassan S, Harvey KA, *et al.* Attenuation of proteolysis and muscle wasting by curcumin c3 complex in MAC16 colon tumour-bearing mice[J]. *British Journal of Nutrition*, 2009, 102(7): 967.
- [29] Wyke S, Russell S, Tisdale M. Induction of proteasome expression in skeletal muscle is attenuated by inhibitors of NF- $\kappa$ B activation[J]. *British Journal of Cancer*, 2004, 91(9): 1 742.
- [30] Busquets SI, Carbó N, Almendro V, *et al.* Curcumin, a natural product present in turmeric, decreases tumor growth but does not behave as an anticachectic compound in a rat model[J]. *Cancer Letters*, 2001, 167(1): 33.
- [31] Yang Q, Wan L, Zhou Z, *et al.* Parthenolide from parthenium integrifolium reduces tumor burden and alleviate cachexia symptoms in the murine CT-26 model of colorectal carcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(11): 992.
- [32] 邓松华, 徐振山, 刘爱国, 等. 康莱特注射液对肿瘤恶病质实验模型的细胞免疫功能影响[J]. *中国药理学通报*, 1995, 14(5): 445.
- [33] 蔡云, 孙焯, 王锐, 等. 白术挥发油对癌性恶病质小鼠血清细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-2 的影响[J]. *陕西中医*, 2006, 27(11): 1 432.
- [34] 邱根全, 赵旭升, 孙焯, 等. 白术挥发油治疗癌性恶病质的实验研究[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2006, 27(5): 477.
- [35] 刘映, 叶峰, 邱根全, 等. 白术内酯 I 对肿瘤恶病质患者细胞因子和肿瘤代谢因子的影响[J]. *第一军医大学学报*, 2005, 25(10): 1 308.
- [36] Liu Y, Jia Z, Dong L, *et al.* A randomized pilot study of atractylenolide I on gastric cancer cachexia patients[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2008, 5(3): 337.
- [37] Kung T, Springer J, Doehner W, *et al.* Novel treatment approaches to cachexia and sarcopenia: highlights from the 5th Cachexia Conference: Barcelona, Spain, 5-8 December 2009[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2010, 19(4): 579.

(收稿日期: 2013-08-12 修回日期: 2013-12-03)