

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)23-0126-07

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.23.029



醋酸甲地孕酮对晚期肿瘤患者生活质量改善效果及安全性的系统评价

杨丽萍¹, 张照华¹, 邓翠婷¹, 李明洙^{2△}

(1. 南方医科大学珠江医院, 广东 广州 510000; 2. 广东省高州市人民医院, 广东 茂名 525200)

摘要:目的 系统评价醋酸甲地孕酮对晚期肿瘤患者生活质量的改善效果及安全性。方法 采用计算机检索 PubMed, The Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Web of Science, Embase 及中国知网(CNKI)、中国生物医学文献系统(CBM)、万方(WanFang)数据库中 2012 年至 2022 年有关醋酸甲地孕酮治疗晚期肿瘤和厌食症-恶病质综合征的研究, 根据纳入和排除标准筛选文献, 分别采用 Cochrane 系统评价工具和非随机对照研究报告规范(TREND)评价随机对照试验(RCT)和类实验研究(QES)的质量和偏倚风险, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 24 项研究, 涉及 1 815 例患者, 包括 5 项 RCT 和 19 项 QES。Meta 分析结果显示, 与仅接受常规治疗组比较, 接受常规治疗+醋酸甲地孕酮组患者的体质量显著增加[OR = 7.04, 95% CI(5.31, 9.33), $P < 0.000\ 01$], 食欲显著改善[OR = 10.85, 95% CI(8.09, 14.56), $P < 0.000\ 01$], 卡氏功能状态(KPS)评分显著升高[OR = 6.36, 95% CI(4.74, 8.54), $P < 0.000\ 01$]。醋酸甲地孕酮治疗晚期肿瘤 487 例患者共发生 54 例次(11.09%)不良反应, 最常见的为四肢末端可凹性水肿(3.90%)。结论 醋酸甲地孕酮可增加晚期肿瘤患者的体质量, 改善其食欲, 提高生活质量, 且安全性较好。

关键词: 醋酸甲地孕酮; 晚期肿瘤; 厌食症-恶病质综合征; 生活质量; 安全性; 系统评价

Efficacy and Safety of Megestrol Acetate for Improving the Quality of Life in Patients with Advanced Cancer: A Systematic Review

YANG Liping¹, ZHANG Zhaohua¹, DENG Cuiting¹, LI Mingzhu²

(1. Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510000; 2. Gaozhou People's Hospital, Maoming, Guangdong, China 525200)

Abstract: **Objective** To systematically review the efficacy and safety of megestrol acetate for improving the quality of life in patients with advanced cancer. **Methods** Studies related to megestrol acetate in the treatment of advanced cancer and anorexia-cachexia syndrome published from 2012 to 2022 in the PubMed, The Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Web of Science, Embase, CNKI, CBM and WanFang databases were searched. The studies were screened according to the inclusion and exclusion criteria, and the Cochrane tool, and the Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND) were used to assess the quality and bias risk of randomized controlled trials (RCTs) and quasi-experimental studies (QES). The RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 24 studies were included, involving 1 815 patients, including five RCTs and nineteen QES. Meta-analysis results showed that compared with those in the group receiving only conventional treatment, the body mass significantly increased [OR = 7.04, 95% CI (5.31, 9.33), $P < 0.000\ 01$], the appetite significantly improved [OR = 10.85, 95% CI (8.09, 14.56), $P < 0.000\ 01$], and the Karnofsky performance score (KPS) score significantly improved [OR = 6.36, 95% CI (4.74, 8.54), $P < 0.000\ 01$] in the group receiving conventional treatment + megestrol acetate. Megestrol acetate for the treatment of advanced cancer involved 487 patients, with 54 cases (11.09%) of adverse reactions, the most common being concave edema of the extremities (3.90%). **Conclusion** Megestrol acetate can increase body mass, improve appetite, and quality of life in patients with advanced cancer, with good safety.

Key words: megestrol acetate; advanced cancer; anorexia-cachexia syndrome; quality of life; safety; systematic review

恶病质综合征的临床表现为食欲减退、体质量减轻和组织损耗, 伴随肌肉和脂肪组织减少, 生活质量降低^[1]。研究表明, 15%~40%的肿瘤患者会出现恶病质综合征, 晚期肿瘤患者的发病率高于80%^[2]。超过2/3的晚期肿瘤患者死于厌食症-恶病质综合征^[3], 但其病理

生理学机制尚不明确。醋酸甲地孕酮为半合成孕激素衍生物, 对激素依赖性肿瘤有一定抑制作用, 于1993年被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者的厌食症、恶病质或不明原因的体质量减轻。根据其药品说明书, 主要用于治疗

第一作者: 杨丽萍, 女, 大学本科, 药师, 研究方向为临床药学与药事管理学, (电子信箱) 15217224165@163.com。

△通信作者: 李明洙, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学与循证药学, (电话) 0668-6423368 (电子信箱) gyyslmz@126.com。

晚期乳腺癌和晚期子宫内膜癌,对肾癌、前列腺癌和卵巢癌也有一定疗效,并可改善晚期肿瘤患者的食欲和恶病质。但目前尚缺乏甲地孕酮治疗晚期肿瘤患者厌食症-恶病质综合征的疗效,以及对患者生活质量改善效果^[4-5]的深入研究,且可能引起肿瘤患儿肾上腺抑制的不良反应^[6]。故本研究中系统评价国内外2012年至2022年醋酸甲地孕酮对晚期肿瘤患者生活质量的改善效果及安全性,为晚期肿瘤的姑息治疗决策提供更多循证依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

采用计算机检索 PubMed, The Cochrane Library, ClinicalTrials. gov, Web of Science, Embase 及中国知网(CNKI)、中国生物医学文献系统(CBM)、万方(WanFang)数据库,检索时限为2012年至2022年。以“megestrol”“cancer”“neoplasm”“anorexia”“cachexia”“quality of life”为英文检索词;以“甲地孕酮”“肿瘤”“癌症”“厌食症”“恶病质”“生活质量”为中文检索词。并手动检索参考文献,从中查找符合纳入要求的文献。英文数据库检索式为“megestrol AND (cancer OR (terminal cancer) OR (advanced cancer)) AND (anorexia OR cachexia OR (quality of life))”;中文数据库检索式为“甲地孕酮和(癌症或肿瘤或癌症晚期或肿瘤晚期或晚期)和(厌食症或恶病质或生活质量)”。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:确诊为肿瘤晚期,接受姑息治疗;厌食症-恶病质综合征;研究类型为随机对照试验(RCT)和类实验研究(QES);干预措施,治疗组为常规放化疗联合甲地孕酮[甲地孕酮7.5mg/(kg·d)为 a_1 ,甲地孕酮480mg/d为 a_2 ,甲地孕酮320mg/d为 a_3 ,甲地孕酮每天2次、每次160mg为 a_4 ,甲地孕酮每天1次、每次160mg为 a_5 ,甲地孕酮每天2次、每次80mg为 a_6],对照组为常规放化疗联合安慰剂(b_1)或仅常规放化疗(b_2);结局指标为①体质量增加,②食欲改善,③生活质量改善[卡氏功能状态(KPS)评分增加],④胃肠道反应缓解,⑤甲地孕酮不良反应,⑥其他。

排除标准:其他疾病(如AIDS)导致的厌食症-恶病质综合征的研究;确诊为肿瘤早期;结局指标无法获取全文的文献;非中、英文文献。

1.3 文献筛选与数据提取

由2位研究者独立阅读文献的题目和摘要,排除明显不符合纳入标准的文献后,阅读可能符合纳入标准的文献全文,以确定是否符合纳入标准。由2位研究者交叉核对纳入文献的结果,对有分歧而难以确定其是否纳入的文献通过讨论或由第3位研究者协助判定。缺

乏的资料通过电话或信件联系作者补充。对纳入文献进行数据提取,内容包括文献的基本信息,研究的类型和方法学特征,样本含量及研究对象特征,干预措施,体质量增加、生活质量改善程度等疗效指标,不良事件发生率和死亡率等不良反应指标。

1.4 质量评价

由2位研究者采用交叉核对的方式,使用统一的表格对符合纳入标准的文献进行质量评价,如遇分歧则通过讨论或由第3位研究者协助判定。采用Cochrane系统评价工具评价RCT的偏倚风险,采用非随机对照研究报告规范(TREND)评价QES的偏倚风险。

1.5 统计学处理

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件进行Meta分析。采用 Q 检验和 I^2 检验对纳入文献进行异质性检验,若 $P > 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$,则判定为异质性小,采用固定效应模型分析;若 $P \leq 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$,则判定为异质性大,采用敏感性分析或随机效应模型分析。二分类变量采用比值比(OR)表示合并效应量,采用均数差(MD)表示连续型变量。区间估计采用95%置信区间(95%CI)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对无法进行Meta分析的结局指标进行描述性统计。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到相关文献1136篇,通过阅读题目、摘要和全文后,排除不符合纳入标准的文献,最终纳入文献24篇^[6-29]。其中,5篇^[6-10]为RCT,均为英文文献;19篇^[11-29]为QES,均为中文文献。文献筛选流程见图1。

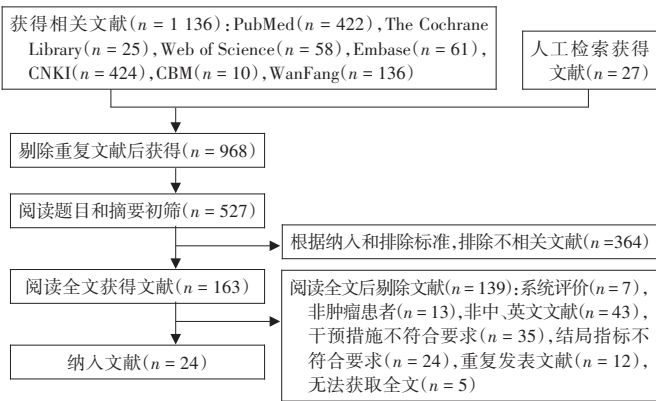


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献基本特征与文献质量

24项研究共涉及1815例患者,其中治疗组935例,对照组880例,纳入文献的基本特征见表1。

2.3 文献质量评价

纳入的5项RCT^[6-10]中,其中1项^[8]未描述随机队列产生方法和隐藏分组的方法,1项^[10]未对试验结果分

表 1 纳入文献基本特征
Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	研究类型	患者特征	治疗方案 (治疗组 / 对照组)	样本量(治疗组 / 对照组, 例)	结局指标
CUVELIER 2014 ^[6]	RCT	年龄低于 18 岁, 肿瘤或肿瘤治疗导致的体质量减轻(体质量减轻不少于 5% 或有厌食症史), 口服药耐受, 预期寿命至少 3 个月	a ₁ / b ₁	26(13 / 13)	①⑤
CURROW 2021 ^[7]	RCT	晚期肿瘤患者, 心智健全, 能口服药物, 基线食欲评分不超过 4 分, KPS 评分为 30 ~ 100 分	a ₂ / b ₁	123(61 / 62)	①②③⑤
GREIG 2014 ^[8]	RCT	晚期肿瘤合并恶病质的成年患者	a ₂ / b ₁	13(5 / 8)	①③⑤⑥
MADEDDU 2012 ^[9]	RCT	任何部位晚期肿瘤, 近 6 个月理想体质量或发病前体质量下降不少于 5%, 预期寿命不短于 4 个月的患者(年龄 18 ~ 85 岁)	a ₃ / b ₁	60(30 / 30)	①②③⑤⑥
WEN 2012 ^[10]	RCT	成年患者任何部位的晚期肿瘤, 过去 3 个月体质量下降大于 5%, 预期寿命大于 4 个月, 正在接受化学治疗(简称化疗)或姑息治疗, 进食无障碍, 未接受对体质量有显著影响的治疗, 既往无静脉血栓栓塞史	a ₄ / b ₁	102(50 / 52)	①②③⑤⑥
陈婵娟 2020 ^[11]	QES	晚期头颈部肿瘤接受调强放射治疗(简称放疗)及顺铂同期化疗	a ₅ / b ₂	50(25 / 25)	②⑥
龙斌 2018 ^[12]	QES	局部晚期鼻咽癌接受放疗	a ₅ / b ₂	197(98 / 99)	①③④⑤⑥
王孜孜 2017 ^[13]	QES	晚期肺癌接受化疗	a ₄ / b ₂	59(31 / 28)	①②③④⑥
陈晓敏 2016 ^[14]	QES	晚期直肠癌接受化疗	a ₄ / b ₂	78(39 / 39)	①②
温本 2016 ^[15]	QES	肿瘤接受放疗	a ₅ / b ₂	100(50 / 50)	①②③④⑥
赵岩 2016 ^[16]	QES	晚期胃癌接受 5-氟尿嘧啶(5-Fu)和铂类药物为基础的治疗	a ₅ / b ₂	60(30 / 30)	①②③④
李文文 2016 ^[17]	QES	晚期胃癌接受紫杉醇、顺铂和氟尿嘧啶(TCF)方案化疗	a ₅ / b ₂	68(40 / 28)	①②③
张伟华 2015 ^[18]	QES	肿瘤接受常规化疗及对症支持治疗	a ₅ / b ₂	203(102 / 101)	①②③④⑤⑥
邹立 2014 ^[19]	QES	晚期非小细胞肺癌患者接受长春瑞滨和铂类药物(NP)方案化疗	a ₄ / b ₂	60(30 / 30)	①②③⑤
尹预真 2014 ^[20]	QES	肿瘤接受放疗	a ₅ / b ₂	71(36 / 35)	①②③④⑤⑥
周丽 2014 ^[21]	QES	晚期恶性肿瘤接受常规对症支持治疗	a ₄ / b ₂	58(32 / 26)	①②③⑤⑥
孙静平 2014 ^[22]	QES	晚期肺癌接受化疗	a ₆ / b ₂	45(23 / 22)	①②⑥
张存良 2014 ^[23]	QES	晚期胃癌接受 TCF 方案化疗	a ₄ / b ₂	56(29 / 27)	①②③⑥
汪曙红 2014 ^[24]	QES	肿瘤接受常规化疗及对症支持治疗	a ₆ / b ₂	57(37 / 20)	①②③⑥
翁浩 2012 ^[25]	QES	晚期胃癌接受多西他赛、环磷酰胺和氟尿嘧啶(DCF)方案化疗	a ₅ / b ₂	60(30 / 30)	①②③④⑥
高巍然 2012 ^[26]	QES	晚期肿瘤接受姑息放疗	a ₅ / b ₂	86(46 / 40)	①②③④⑥
曾奇 2012 ^[27]	QES	复发或转移鼻咽癌接受顺铂联合 5-氟尿嘧啶(DDP + 5-Fu)治疗	a ₅ / b ₂	62(35 / 27)	①②③⑥
何阳 2012 ^[28]	QES	晚期非小细胞肺癌接受支气管动脉灌注化疗	a ₆ / b ₂	65(33 / 32)	①②③⑥
靳凤娟 2012 ^[29]	QES	晚期肺癌接受化疗	a ₅ / b ₂	56(30 / 26)	①②③④⑤⑥

析员实施盲法, 其余风险评估项均为低风险或风险不确定, 详见图 2; 纳入的 19 项 TREND^[11-29] 中, 均达到 TREND 标准[至少满足 77. 27%(17 / 22)TREND 条目], 提示文献的方法学质量尚可。

2.4 Meta 分析结果

体质量增加: 共纳入 16 项研究^[12-15, 17-24, 26-29], 涉及患者 1 321 例。异质性分析结果显示, $I^2 = 12\%$, $P = 0. 32$, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示, 甲地孕酮可显著增加晚期肿瘤患者的体质量[$OR = 7. 04, 95\%CI(5. 31, 9. 33), P < 0. 000 01$]。详见图 3 A。

食欲改善: 共 18 项研究报告了患者的食欲变化结局指标, 敏感性分析发现, 其中 3 项研究^[13-14, 26] 与其他 15 项研究^[7, 11, 15, 17-25, 27-29] 的食欲改善率存在较大异质性($I^2 = 57\%$, $P = 0. 05$)。剔除这 3 项研究后, 其余 15 项

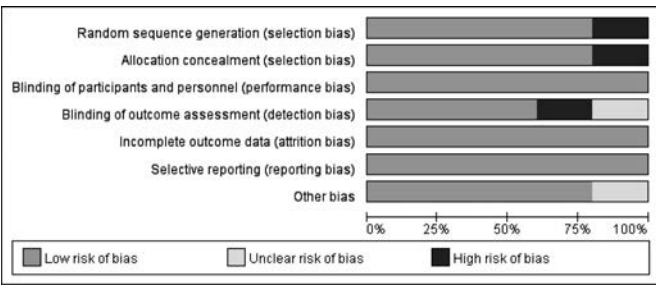
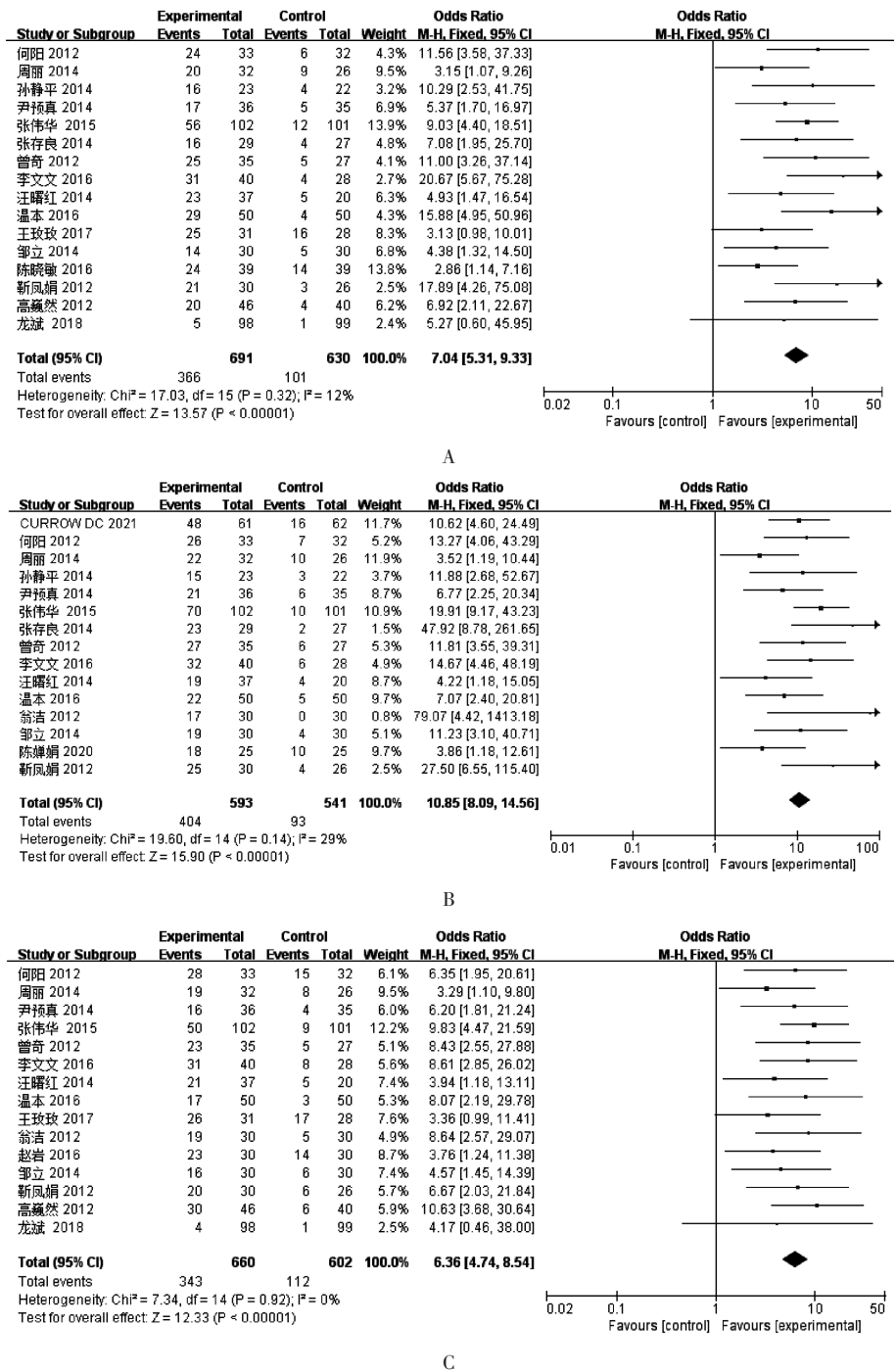


图 2 纳入随机对照试验的偏倚风险项目所占比例
Fig. 2 Proportion of bias risk of included RCTs

研究异质性降低($I^2 = 29\%$, $P = 0. 14$)。Meta 分析结果显示, 甲地孕酮可显著改善晚期肿瘤患者的食欲, 增加食物摄入量[$OR = 10. 85, 95\%CI(8. 09, 14. 56), P < 0. 000 01$]。详见图 3 B。

KPS 评分增加: 共纳入 15 项研究^[12-13, 15-21, 24-29],



A. 体质量增加 B. 食欲改善 C. KPS评分增加
图3 甲地孕酮治疗晚期肿瘤效果的Meta分析森林图

A. Increased body mass B. Improved appetite C. Increased KPS score
Fig. 3 Meta - analysis plot:Efficacy of megestrol acetate in the treatment of advanced cancer

涉及患者 1 262 例。异质性分析结果显示, $I^2 = 0\%$, $P = 0.92$, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示, 甲地孕酮可显著增加晚期肿瘤患者的 KPS 评分, 改善其生活质量 [$OR = 6.36$, $95\%CI (4.74, 8.54)$, $P < 0.00001$]。详见图 3 C。

甲地孕酮不良反应: 采用描述性分析评价甲地孕酮治疗晚期肿瘤的不良反 应, 共纳入 11 项研

究^[6-10,12,18-21,29], 涉及患者 487 例, 共发生 54 例次 (11.09%) 不良反应。其中, 发生率最高的不良反应为四肢末端可凹性水肿 (3.90%), 其次为肾上腺抑制 (2.05%)、血糖轻度升高 (1.44%) 及女性阴道出血 (1.03%), 严重程度均较轻, 经停药或对症处理后症状逐渐缓解甚至消失; 均未报告血管栓塞性疾病及严重的肝、肾功能损害, 表明甲地孕酮治疗晚期肿瘤患者的

安全性尚可。详见表 2。

表 2 甲地孕酮治疗晚期肿瘤不良反应发生情况 ($n = 487$)
Tab. 2 Incidence of adverse reactions of megestrol acetate in the treatment of advanced cancer ($n = 487$)

不良反应	发生例次数	发生率(%)	报告不良反应的研究
四肢末端可凹性水肿	19	3.90	[6-7,12,19-21,29]
肾上腺抑制	10	2.05	[6]
血糖轻度升高	7	1.44	[10,12,19,21,29]
女性阴道出血	5	1.03	[12,18-19,21]
高血压	4	0.82	[8,19]
便秘或腹泻	4	0.82	[9,19]
女性患者雄激素样作用	2	0.41	[18]
乳房胀痛	2	0.41	[12,21]
皮疹	1	0.21	[19]

2.5 偏倚分析

对体质量增加、食欲改善及 KPS 评分增加进行发表偏倚分析,利用倒漏斗图进行定性分析。结果显示,各研究在漏斗两侧的分布基本对称,提示存在发表偏倚的可能性均较小。详见图 4。

3 讨论

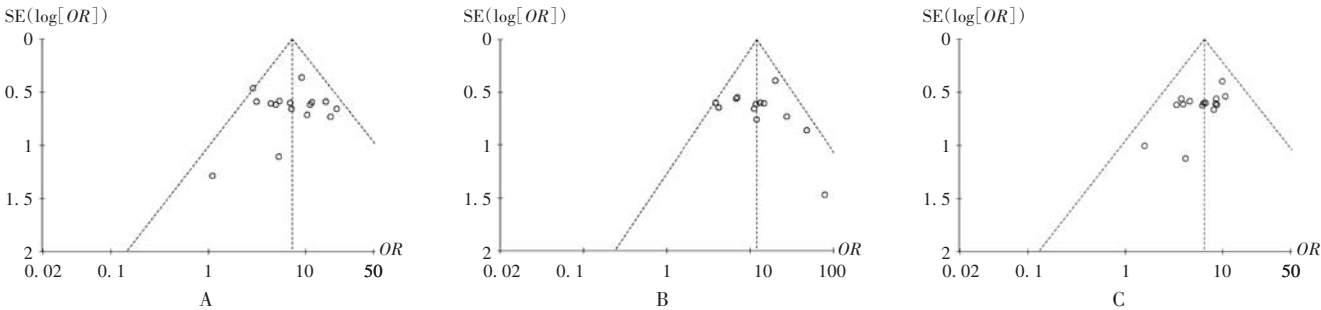
关于甲地孕酮治疗厌食-恶病质综合征的疗效与安全性,薛丹凤等^[30]开展过甲地孕酮对终末期恶性肿瘤患者营养状况、厌食评分及癌因性疲乏影响的原始研究;LEŚNIAK 等^[4]、LIM 等^[5]、YAVUZSEN 等^[31]、RUIZ-GARCÍA 等^[32-33]进行过系统评价,其中后 3 项研究纳入包括肿瘤和 AIDS 患者体质量减轻、厌食或明显恶病质的原始研究,前 2 项研究仅纳入肿瘤患者的原始研究。LEŚNIAK 等^[4]的研究显示,治疗量的甲地孕酮改善了晚期肿瘤患者的食欲,并能使更多患者体质量增加,但缺乏生活质量等其他方面的数据。本系统评价是上述系统评价在时间、人群及内容上的一个证据补充,增加了纳入中国人群为研究对象,分析了醋酸甲地孕酮在国内外晚期肿瘤患者中对生活质量的改善效果,相较前述 5 项系统评价,本研究中增加了甲地孕酮对提高

患者 KPS 评分的效果,以患者体质量增加、食欲改善和 KPS 评分增加作为肿瘤患者的生活质量指标,从多方面体现对生活质量的改善效果。

体质量增加是甲地孕酮的副作用,用于晚期肿瘤体质量减轻患者,恰好能起到改善食欲、增加体质量的效果。尽管本研究在食欲改善指标的 Meta 分析中发现个别研究与其他研究存在低度异质性,但经敏感性分析找到了异质性来源,可能与样本量差异较大有一定关系。Meta 分析结果显示,与仅接受常规放化疗相比,在晚期肿瘤患者的治疗方案中加入甲地孕酮,能使患者体质量显著增加,通常在 8 周内达到最大体质量增加值,能改善晚期肿瘤患者的食欲,使患者的 KPS 评分增加,提高其生活质量。但本研究尚缺乏对甲地孕酮影响晚期肿瘤患者生存率的探讨,尽管多数晚期肿瘤患者持续存在食欲下降或丧失的趋势,但予甲地孕酮可提高大部分患者的生活质量。故建议若晚期肿瘤患者主要表现为厌食、恶心和体质量减轻,且预期寿命大于 3 个月,可考虑给患者使用甲地孕酮;若患者主要表现为疲劳,且预期生存期较短,甲地孕酮对患者的改善效果可能有限。

LEŚNIAK 等^[4]的研究显示,短期随访中甲地孕酮较常见的不良反应为下肢水肿,长期随访为血栓栓塞风险增加。而本研究中发现,甲地孕酮发生率较高的不良反应为下肢水肿;本系统评价所纳入研究受试人群有成人和儿童患者,但目前只发现甲地孕酮在肿瘤患儿中有肾上腺抑制不良反应,故甲地孕酮在肿瘤患儿中的安全性研究仍是未来值得探讨的方向;本系统评价纳入研究多为进行短期(3 个月)干预结果观察,故对于长期服用甲地孕酮的患者,后续仍需关注甲地孕酮长期不良反应的发生情况。

综上所述,甲地孕酮可增加晚期肿瘤患者的体质量,改善其食欲,提高生活质量,且安全性较好,但本研究存在以下局限性。1)近 10 年国外较少发表关于甲地



A. 体质量增加 B. 食欲改善 C. KPS 评分增加
图 4 各结局指标数据纳入研究的发表偏倚分析倒漏斗图

A. Increased body mass B. Improved appetite C. Increased KPS score

Fig. 4 Inverted funnel plot of publication bias analysis of the data of various outcome indicators included in the study

孕酮治疗晚期肿瘤厌食症 - 恶病质效果及安全性的研究,本系统评价纳入较多国内研究,且多为 QES,这类研究是在自然状态下对晚期肿瘤患者服用甲地孕酮进行观察和分析,由患者的实际病情决定是否使用甲地孕酮,而不能对患者进行随机分组,缺乏平行的安慰剂对照,无法排除服药心理效应所产生的影响;2)生活质量改善的衡量指标包括但不应限于体质量增加、食欲改善、KPS评分增加,但由于缺乏其他指标的亚组数据,只能通过以上3个指标反映患者的生活质量;3)纳入研究之间存在一定异质性,患者患有不同的恶性肿瘤,处于疾病的不同阶段,不排除消化道阻塞、胃肠道癌症和转移瘤较机体其他部位的肿瘤和转移瘤产生更严重的厌食症 - 恶病质的可能性,甲地孕酮不良反应方面缺乏充足的研究数据。故关于甲地孕酮对晚期肿瘤患者生活质量改善效果及安全性的系统评价证据仍需更多高质量的国内外文献数据支持。

参考文献

- [1] NELSON KA, WALSH D, SHEEHAN FA. The cancer anorexia - cachexia syndrome[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(1):213 - 225.
- [2] VON HAEHLING S, ANKER SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers - update 2014[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2014, 5(4):261 - 263.
- [3] ARGILÉS JM, MEIJSING SH, PALLARES - TRUJILLO J. Cancer cachexia: a therapeutic approach[J]. Med Res Rev, 2001, 21(1):83 - 101.
- [4] 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]. Pol Arch Med Wewn, 2008, 118(11):636 - 644.
- [5] LIM YL, TEOH SE, YAOW CYL, et al. A Systematic Review and Meta - Analysis of the Clinical Use of Megestrol Acetate for Cancer - Related Anorexia / Cachexia[J]. J Clin Med, 2022, 11(13):3756.
- [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 - 679.
- [7] CURREN DC, GLARE P, LOUW S, et al. A randomised, double blind, placebo - controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):2421.
- [8] GREIG CA, JOHNS N, GRAY C, et al. Phase I / II trial of formoterol fumarate combined with megestrol acetate in cachectic patients with advanced malignancy[J]. Support Care Cancer, 2014, 22(5):1269 - 1275.
- [9] MADEDDU C, DESSÌ 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.
- [10] WEN HS, LI X, CAO YZ, et al. Clinical studies on the treatment of cancer cachexia with megestrol acetate plus thalidomide[J]. Chemotherapy, 2012, 58(6):461 - 467.
- [11] 陈婵娟, 陈秋华, 林云笑, 等. 甲地孕酮在改善头颈部肿瘤放疗期间胃纳及生存质量的作用[J]. 北方药学, 2020, 17(6):85 - 86.
- [12] 龙 斌, 刘利民, 杨新辉, 等. 甲地孕酮对局部晚期鼻咽癌化疗耐受性的临床研究[J]. 海南医学, 2018, 29(16):2244 - 2248.
- [13] 王玫玫, 边吉来, 曲 进. 甲地孕酮对晚期肺癌患者化疗期间生活质量影响的研究[J]. 中国医药指南, 2017, 15(11):104 - 105.
- [14] 陈晓敏. 甲地孕酮对晚期直肠癌化疗患者生活质量的影响研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(30):3768 - 3769.
- [15] 温 本, 郑文滔, 谢美强. 甲地孕酮辅助恶性肿瘤放疗的临床疗效分析[J]. 泰山医学院学报, 2016, 37(6):687 - 688.
- [16] 赵 岩. 甲地孕酮辅助治疗晚期胃癌 30 例疗效观察[J]. 九江学院学报(自然科学版), 2016, 31(2):92 - 93.
- [17] 李文文. 甲地孕酮与 TCF 化疗联合治疗晚期胃癌的临床效果及其对患者生活质量的影响分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(8):147 - 149.
- [18] 张伟华, 胡海霞, 廖景升, 等. 化疗期间甲地孕酮对晚期肿瘤患者的影响[J]. 赣南医学院学报, 2015, 35(2):265 - 266.
- [19] 邹 立, 陈声池. 甲地孕酮联合化疗对晚期非小细胞肺癌生活质量的影响[J]. 吉林医学, 2014, 35(35):7786 - 7788.
- [20] 尹预真, 杨 静, 杨 航, 等. 甲地孕酮辅助恶性肿瘤放疗的临床观察[J]. 临床医学, 2014, 34(9):22 - 23.
- [21] 周 丽, 李 玲. 甲地孕酮改善晚期恶性肿瘤患者生活质量临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2014, 27(4):355 - 356.
- [22] 孙静平, 蔡 蔚, 陈 斌. 甲地孕酮改善晚期肺癌化疗不良反应的临床分析[J]. 中国处方药, 2014, 12(4):60 - 61.
- [23] 张存良, 姚路静. 甲地孕酮联合 TCF 化疗方案对晚期胃癌患者生活质量的影响[J]. 中国当代医药, 2014, 21(11):82 - 84.
- [24] 汪曙红, 王远飞, 钱六七, 等. 甲地孕酮联合化疗对提高晚期肿瘤患者生活质量的效果观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(4):151 - 152.
- [25] 翁 洁, 陈永盛, 文 芳, 等. 甲地孕酮联合化疗治疗晚期胃癌的疗效探讨[J]. 当代医学, 2012, 18(34):94 - 95.
- [26] 高巍然. 甲地孕酮对晚期姑息放疗肿瘤患者生活质量的影响观察[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(33):42.
- [27] 曾 奇, 丁秋娥, 王思阳, 等. 复发或转移鼻咽癌患者化学治疗辅助应用甲地孕酮的临床观察[J]. 新医学, 2012, 43(10):700 - 703.
- [28] 何 阳, 曹 军, 夏 宁, 等. 甲地孕酮联合支气管动脉灌注化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(24):480 - 481.
- [29] 靳凤娟, 颜 敏, 朱莉英, 等. 甲地孕酮在晚期肺癌化疗中应