

康艾注射液在肿瘤姑息治疗中的临床研究现状

王学谦 龚宏霞 林洪生 刘杰

(中国中医科学院广安门医院肿瘤科,北京,100053)

摘要 目的:收集2014年12月之前国内国外发表的关于康艾注射液姑息治疗晚期恶性肿瘤的随机对照试验文献,利用系统评价的方法评价康艾注射液在晚期恶性肿瘤姑息治疗中的疗效和安全性。方法:全面检索MEDLINE(Pubmed)、Cochrane library、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库以得到康艾注射液姑息治疗晚期恶性肿瘤的合适文献,并采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件对数据进行处理。结果:共纳入8个RCT,545例,文献质量均较低。对KPS评分改善情况进行meta分析,异质性检验($\chi^2 = 12.12, P = 0.06, I^2 = 51%$),采用随机效应模型统计分析,治疗组优于对照组($RR = 2.69, Z = 4.54, P < 0.00001, 95% CI = [1.75, 4.12]$);采用描述性统计方法分析,改善纳差症状方面共有4个研究,其中3个研究提示治疗组优于对照组。减轻疼痛方面共纳入6个试验,其中4个试验提示康艾注射液有利于减轻疼痛。康艾注射液姑息治疗在改善乏力症状和改善睡眠方面,结果均提示优于对照组。结论:康艾注射液在姑息治疗晚期恶性肿瘤方面,能够改善患者纳差、癌痛、乏力、失眠不适症状,并提高患者生活质量,但因纳入文献质量较低,需要更多更规范的RCT予以进一步印证。

关键词 康艾注射液;随机对照;晚期肿瘤;姑息治疗

Literature Review of Kang Ai Injection Applied in Palliative Treatment of Advanced Tumors

Wang Xueqian, Gong Hongxia, Lin Hongsheng, Liu Jie

(Department of Guang An Men Hospital, Beijing 100053, China)

Abstract Objective:To collect literature with Randomized Control Trials (RCTs) which were published before December 2014, using system evaluation to assess the efficacy and safety of Kang Ai Injection in palliative treatment of advanced malignant tumors.

Methods:Electronic database such as MEDLINE (Pubmed), Cochrane library, CBM, VIP, CNKI, Wanfang were searched through to collect appropriate studies about Kang Ai Injection combined with best supportive care (BSC) versus BSC alone in the palliative treatment of advanced tumors. All data were analyzed and processed by RevMan5.2 software provided by Cochrane.

Results:Eight RCTs, including 545 cases were involved into the study, but all of the studies were of low quality. The patients' improvement of KPS was evaluated by meta-analysis. Heterogeneity test indicated data ($\chi^2 = 12.12, P = 0.06, I^2 = 51%$). The results with random effects model showed that Kang Ai Injection could improve KPS ($RR = 2.69, Z = 4.54, P < 0.00001, 95% CI = [1.75, 4.12]$). The improvement of the symptoms were analyzed by the method of descriptive statistics. All in all, three of four studies included indicated that Kang Ai Injection could improve the symptom of poor appetite in a larger deal. Four in six studies included showed that Kang Ai Injection could alleviate the pain in a larger amount. Meanwhile, all studies included indicated that Kang Ai Injection could better improve the symptoms of fatigue and insomnia compared with the control group. **Conclusion:** Adopting Kang Ai Injection in the palliative treatment of malignant tumors can improve the symptoms of poor appetite, cancer pain, fatigue and insomnia as well as the quality of life. However, because of the low qualities of the studies, the results should be further proved by more normative RCTs.

Key Words Kang Ai injection; RCTs; Advanced tumor; Palliative treatment

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.08.034

据世界卫生组织(WHO)报告2010年全世界共有840万人死于恶性肿瘤,预计到2020年可能增至1000万^[1]。相当多的肿瘤患者在确诊时已属中晚

期,晚期肿瘤患者对肿瘤姑息治疗的需求明显增加^[2]。同时,姑息性治疗在肿瘤治疗中的地位也日益凸显^[3]。

基金项目:中医药行业科研专项(编号:201307006)

作者简介:王学谦(1988.02—),男,医学硕士研究生,中国中医科学院广安门医院肿瘤科在读博士研究生,研究方向:中西医结合治疗肿瘤临床与基础研究,Tel:(010)88001192,E-mail:wxq791875354@126.com

通信作者:刘杰(1977.11—),女,医学博士研究生,中国中医科学院广安门医院肿瘤科副主任医师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤,Tel:(010)88001192,E-mail:dr.liujie@163.com

肿瘤的姑息治疗是指对于严重威胁生命的肿瘤疾病,改善患者及其家属生活质量的治疗方法^[4],通过早期及时地诊断、准确的评估及合理的防治来达到缓解患者的疼痛和解决其他躯体、社会、心理及精神等各种问题^[5]。现阶段姑息治疗的范畴主要包括控制疼痛^[6],预防、诊断、评估和治疗伴随症状^[7]预防和治理其他非肿瘤疾病^[8]等等。中医学是肿瘤姑息治疗的重要途径之一,中西医结合辨证施治能够提高抗肿瘤效果,减少复发和转移,延长患者生存期,在提高患者生存质量方面有独到的优势^[9-10]。

康艾注射液(长白山制药股份有限公司)是中医药治疗恶性肿瘤的代表药物之一,其主要用于原发性肝癌^[11]、肺癌^[12]、直肠癌^[13]、恶性淋巴瘤^[14]、妇科恶性肿瘤^[15]的治疗。目前,康艾注射液在临床上已广泛应用于肿瘤治疗的各个阶段,尤其是在辅助放化疗等西医治疗手段方面,研究颇多^[16],但在晚期肿瘤姑息治疗的疗效方面,则缺少大样本数据,为客观评价康艾注射液对晚期恶性肿瘤姑息治疗的疗效和安全性,本研究收集有关康艾注射液姑息治疗晚期恶性肿瘤的随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT),利用循证医学原理对康艾注射液是否可以明确改善晚期肿瘤患者的不适症状,提高晚期肿瘤患者的生活质量等情况进行系统评价,以为临床合理用药提供可靠依据。

1 材料与方法

1.1 检索方法 计算机检索 MEDLINE(Pubmed)、Cochrane library、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中国专利数据库,检索时间从各数据库建库至 2014 年 12 月 30 日。中文数据库以“肿瘤或恶性肿瘤或癌症、康艾注射液”为主题词或关键词, MEDLINE(Pubmed)以“cancer 或 tumor 或 carcinoma、Kang'ai injection 或 kang-ai injection”为关键词,筛选康艾注射液姑息治疗晚期恶性肿瘤患者的临床研究资料。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 1)研究对象均经过病理或细胞学证实为恶性肿瘤患者;2)晚期恶性肿瘤患者,已失去手术、放疗、化疗等机会;3)随机对照试验,不考虑是否使用盲法;4)对照组使用安慰剂或最佳支持治疗,治疗组在对照组基础上加用康艾注射液;5)康艾注射液使用依据用药说明,每日用量为 40~60 mL;6)结局指标至少包括其中之一:KPS 评分、体力、纳食、疼痛、睡眠。

1.2.2 排除标准 1)非随机对照试验;2)治疗组在最佳支持治疗基础上使用除康艾注射液之外的中药治疗手段;3)应用了化疗、放疗、介入治疗等非姑息治疗手段;4)基线不均衡;5)数据明显错误。

1.3 测量指标

1.3.1 卡氏(KPS)评分标准 评分增加 ≥ 10 为改善;评分减少 ≤ 10 为降低;评分不变化为稳定。

1.3.2 不良反应 参照 WHO 抗癌药物急性亚急性毒性反应分度标准^[17]。

1.4 文献筛选和数据提取 由 2 位研究者同时进行文献筛选,选择符合纳入标准的文献,对有不同意见的文献,经与第 3 位研究者共同商议后,决定是否纳入。筛选主要内容包括:文章作者、发表日期、样本数量、干预措施、研究时间、结局指标、随访时间、安全性评价。数据提取时,同样由 2 位研究者同时进行,对文章进行评议,对有分歧的文献,则经由第 3 位研究者决定。

质量评价:根据 Cochrane 协作网的偏倚风险评价工具对所纳入试验的质量进行评价:1)随机分配方法;2)分配方案隐藏;3)盲法的实施;4)结果数据的完整性;5)选择性报告研究结果;6)其他偏倚来源。每一项评价标准都分为“高偏倚风险”“低偏倚风险”和“风险偏倚不确定”3 类。低偏倚风险是指大多数研究该结局指标的偏倚风险均低。高偏倚风险是指信息比例足以影响研究结果解释。偏倚风险不确定是指大多数研究该结局指标的偏倚风险低或不清楚。

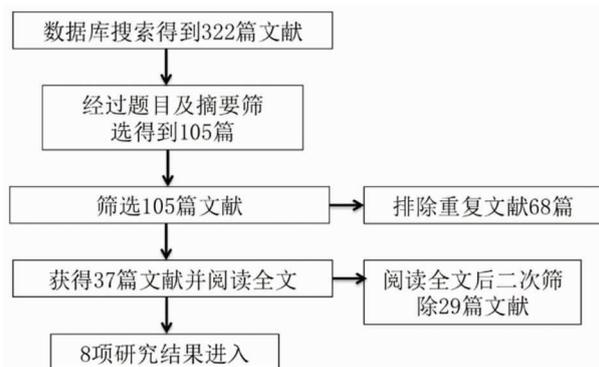


图 1 文献筛选流程图

1.5 数据处理分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行资料的 meta 分析。计数资料用危险比率(Risk Ratio, RR),连续变量采用均数差(Mean Difference, MD)表示治疗效应,两者均以效应值及其 95% 可信区间(Confidence Interval, CI)表示。当 meta 分析结果存在异质性时(定义为异质性检验 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$)使用随机效应模型(Random

表1 纳入研究基本特征表

Study ID	治疗组 / 对照组	年龄(岁)	肿瘤类型	治疗组用药
杨静 2014 ^[20]	30/30	25 ~ 75	晚期恶性肿瘤(肺癌,食管癌,胃癌,大肠癌,肝癌,胰腺癌,胆管癌)	康艾 50 mL qd + 最佳支持治疗
杨如意 2010 ^[21]	41/27	34 ~ 74	晚期肝癌	康艾 50 mL qd + 护肝治疗
陈音 2009 ^[22]	23/20	56 ~ 82	伴发肝转移晚期恶性肿瘤(胃癌,结肠癌,胰腺癌,直肠癌)	康艾 40 mL qd + 最佳支持治疗
唐武军 2007 ^[23]	20/20	30 ~ 70	晚期恶性肿瘤(肺癌、乳腺癌、大肠癌、胃癌)	康艾 50 mL qd + 最佳支持治疗
栾尚锋 2011 ^[24]	28/28	40 ~ 72	晚期胰腺癌	康艾 50 mL qd + 最佳支持治疗
黄争荣 2010 ^[25]	35/35	25 ~ 70	晚期肝癌	康艾 40 mL qd + 最佳支持治疗
何伟星 2007 ^[26]	40/40	21 ~ 74	晚期恶性肿瘤	康艾 40 mL qd + 最佳支持治疗
陈锐 2008 ^[27]	68/60	23 ~ 77	晚期恶性肿瘤	康艾 40 mL qd + 最佳支持治疗

表2 纳入研究基本特征表(续)

对照组用药	研究时间	结局指标	随访时间	安全性评价
最佳支持治疗	28 d	KPS 评分、纳食	未随访	未提及
护肝治疗	60 d	KPS 评分、纳食、体力、疼痛	1 年	未提及
最佳支持治疗	20 d	KPS 评分、疼痛	未随访	药物安全性良好
最佳支持治疗	30 d	KPS 评分、体力	未随访	药物安全性良好
最佳支持治疗	40 d	KPS 评分、疼痛	未随访	未提及
最佳支持治疗	30 d	KPS 评分、纳食、体力、疼痛、睡眠	未随访	药物安全性良好
安慰剂 + 最佳支持治疗	21 d	KPS 评分、纳食、体力、疼痛、睡眠	未随访	未提及
最佳支持治疗	30 ~ 40 d	KPS 评分、疼痛	未随访	治疗组中有 2 例出现过过敏反应,对症治疗后好转

Effects Model) 表达效应,反之则表示异质性较小,可使用固定效应模型(Fixed Effects Model)来表达。对测量标准不统一,不能进行 meta 分析的数据资料,则采用系统描述的分析方法进行描述性统计。

2 结果

2.1 文献筛选情况 文献筛选过程见图 1,共检索出相关文献 322 篇。经过阅读题目及摘要筛选,排除非临床研究文章 49 篇,非随机对照试验 22 篇,纳入患者为非晚期肿瘤患者 50 篇,治疗组应用化疗、放疗或介入治疗的即非姑息治疗的 96 篇,得到 105 篇文章,排除重复文献 68 篇,对剩余的 37 篇文章阅读全文,细致筛选后得到 8 篇文章,对这 8 项研究进行分析。

2.2 纳入研究的基本特征 各纳入研究基本特征见表 1,该 8 个研究^[18-25]均采用平行随机对照设计,研究地点均在中国。其中治疗组共有 285 名患者,对照组共有 260 名患者,其年龄范围是 21 ~ 82 岁。各文献中治疗组合对照组基线资料均具有可比性。研究时间为 20 ~ 60 d 不等。8 个研究中,仅有 1 个研究进行了随访。有 4 个研究对康艾注射液的安全性进行了评价,且其中 1 个研究提到使用康艾注射液出现过敏症状。另外 4 个试验未提及药物安全性问题。

2.3 纳入文献的质量情况 纳入的 8 篇文章均提及随机分配,其中仅有 2 篇^[19,23]明确提及使用“随

机数字表法”,而其余 6 个研究均未提及随机序列产生的方法。有 1 个研究^[24]提到了随机双盲,且采用了安慰剂的方法,但未提及随机序列产生的方法和对结果进行评价时是否采用盲法。所有纳入的研究均未说明方案隐藏。因为未见到原始试验计划书,故对 Selective reporting 项均给予“风险偏倚不确定”的判断。且对其他偏倚也不能给予明确判断,故同样给予“风险偏倚不确定”的判断。综上可见纳入文献质量均偏低。详见图 2 和图 3。

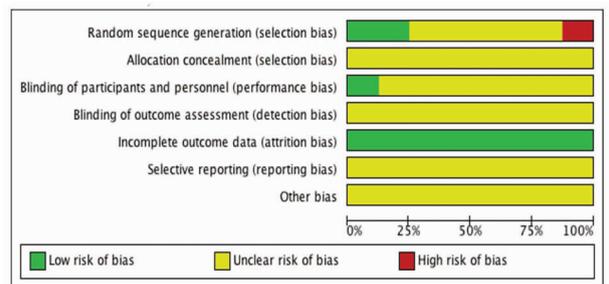


图2 风险偏倚图示

2.4 KPS 评分 纳入的 8 篇文章均报道了 KPS 评分,有 1 个研究^[19]因数据不能提取,故仅对另外 7 个试验进行分析。经异质性检验 $\chi^2 = 12.12, P = 0.06, I^2 = 51%$,存在一定的异质性,故采用随机效应模型,合并效应量, $RR = 2.69, Z = 4.54, P < 0.00001, 95\% CI = [1.75, 4.12]$,可见治疗组与对照组在改善 KPS 方面存在统计学意义,治疗组效果优于对照组。见图 4。

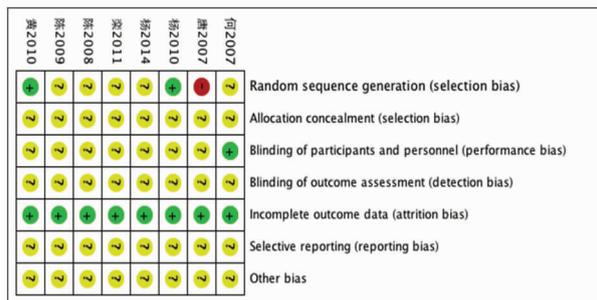


图3 风险偏倚概述

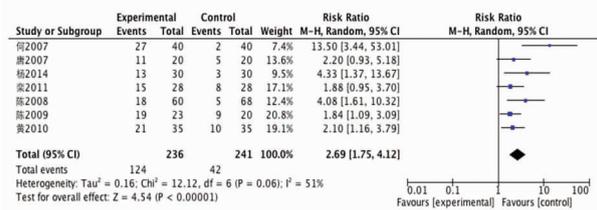


图4 KPS评分森林图

2.5 症状改善 纳入的8个RCTs均将康艾注射液改善晚期肿瘤患者不适症状作为结局观察指标, 其主要包括纳食、体力、疼痛、睡眠4个方面。但对症状改善情况采用的疗效评价标准呈多样化, 没有达成一致, 如采用“中医虚证辨证参考标准”^[26]、《中药新药临床研究指导原则》^[27], 或者肿瘤症状分度表。对疼痛这单一结局指标也采用WHO数字疼痛分级法(NSR)或视觉模拟评分法(VAS)等不统一的方法进行评价。以上多种评价方式不一, 异质性大, 故对症状改善情况, 未使用合并数据的meta分析, 而采用描述性的方法予以进一步评价。

2.5.1 纳食改善 有4个研究^[18-19, 23-24]将纳食改善作为结局指标。其中有3个研究^[19, 23-24]显示加用康艾注射液的治疗组在改善纳差症状上与对照组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 且优于对照组。而有1个研究^[18]提示治疗组和对照组间在改善纳差症状上差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 纳食改善情况

Study ID	治疗组纳差改善率	对照组纳差改善率	P值
杨静 2014 [△]	21/30	20/30	0.7814
杨如意 2010*	21/30	9/23	0.0246
黄争荣 2010*	20/35	10/35	0.0157
何伟星 2007*	38/40	6/40	0.0000

注: * $P < 0.05$, [△] $P > 0.05$ 。

2.5.2 体力改善 有4个研究^[19, 21, 23-24]提及了康艾注射液姑息治疗恶性肿瘤对乏力症状的改善情况。4个研究均提示治疗组与对照组之间在改善乏力症状方面差异有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组优于对照组。见表3。

表3 乏力改善情况

Study ID	治疗组乏力改善率	对照组乏力改善率	P值
杨如意 2010	22/30	9/20	0.0432
唐武军 2007	10/20	4/20	0.0467
黄争荣 2010	15/35	7/35	0.0394
何伟星 2007	39/40	13/40	0.0000

2.5.3 疼痛改善 有6个研究^[19-20, 22-25]将疼痛改善作为结局指标, 其中有4个研究^[19-20, 24-25]提示在疼痛改善方面治疗组和对照组之间差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组优于对照组, 有2个研究^[22-23]提示治疗组和对照组间差异无统计学意义。见表4。

表4 疼痛改善情况

Study ID	治疗组疼痛改善率	对照组疼痛改善率	P值
杨如意 2010*	22/29	7/17	0.0186
陈音 2009*	16/23	2/20	0.0001
栾尚锋 2011 [△]	22/28	18/28	0.2367
黄争荣 2010 [△]	15/35	11/35	0.6040
何伟星 2007*	39/40	13/40	0.0000
陈锐 2008*	9/40	3/42	0.0492

注: * $P < 0.05$, [△] $P > 0.05$ 。

2.5.4 睡眠改善 有2个研究^[23-24]描述了康艾注射液姑息治疗恶性肿瘤中对睡眠的改善作用。这2个研究均提示在改善睡眠治疗方面, 治疗组与对照组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组明显优于对照组。

2.5.5 不良反应 纳入的8个RCT中, 有4个试验^[18-19, 22, 24]未提及不良反应情况。另外4个试验^[20-21, 23, 25]对不良反应进行观察, 并按WHO抗癌药物毒性反应分度标准对其使用康艾注射液出现的不良反应进行评价, 报道出现不良反应的仅有1个研究^[25], 其中有2例出现一过性面潮红和低热过敏反应, 经对症治疗后继续按计划完成治疗。

4 讨论

晚期肿瘤患者姑息治疗是指对所患肿瘤疾病已经治疗无效的患者的积极的、全面的医疗照顾^[28]。晚期肿瘤姑息治疗属一种支持性治疗, 内容涉及范围颇广, 其主要目的是解除疼痛和其他症状, 以期使患者及其家属获得最佳生活质量。肿瘤的姑息治疗, 中医药以扶正固本为辨证大法, 以调节患者全身状态, 增强患者机体免疫功能和抗病能力, 全面提高患者生活质量为目的。目前, 应用单纯中医药或中医药辅助西医姑息手段的方法, 已逐渐得到广大患者的认可^[29]。

本研究结果显示, 康艾注射液作为扶正固本中

成药姑息治疗晚期恶性肿瘤代表药物之一,效果明显。经 meta 分析用药后 KPS 评分的变化 $RR = 2.69, Z = 4.54, P < 0.000\ 01, 95\% CI = [1.75, 4.12]$,可见康艾注射液参与的晚期恶性肿瘤姑息治疗可以有效的提高患者的 KPS 评分,提高患者的生活质量。在改善症状方面,因异质性较大,故采用描述性分析方法。纳差症状改善方面,4 个研究中有 1 个提示 2 组差异无统计学意义,考虑这主要与其症状评价标准不规范有关,该研究自定义进食量变化,如治疗后日进食量增加不足 30% 为“增加”,进食量增加但不足 30% 为“稳定”,治疗后食量无增加或减少为“减少”。这与另外 3 个研究采用的疗效评价标准差距较大,进而导致评判结果不同,由此可见中医症状评价标准统一的重要性,规范中医药疗效评价,是中医药走向现代化、科学化的必由之路,应引起业界足够重视。疼痛改善方面,有 4 个研究提示康艾注射液有减轻晚期肿瘤疼痛的作用,而另 2 个研究则显示疗效差异无统计学意义。从结果资料可以发现,提示减轻疼痛有效的 4 个研究中有 3 个研究对象为晚期肝癌,另一研究对象仅提及为恶性肿瘤;而其中提示减轻癌痛无明确效果的 2 个研究中的肿瘤类型为胰腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、肠癌等非肝癌,由此可以推测康艾注射液在减轻癌痛方面肝癌效果最为明显,但由于文献质量较低,样本量较少,为进一步得到确切结果,我们需要设计更为严谨可靠的试验。在改善乏力症状和改善睡眠方面,结果一致指出加用康艾注射液姑息治疗可以取得较好效果。

对该篇文献的分析解读,主要存在以下几方面限制。1) 本文所纳入的 8 个 RCT 质量评价等级均较低,对随机细节描述不充分,且不能对隐藏形式、分配方面,以及试验盲法做以清晰描述,仅述及采用随机分组,而未给予足够信息以判断该试验的质量。而且随机对照试验样本量相对较少,临床试验方法学质量低下,亦是造成偏倚的主要原因。建议今后医务科研人员在试验设计及论文撰写时,应严格按照 Cochrane 制定的标准进行操作,以提高试验及文献质量。2) 检索出的该 8 篇文献,对患者患病时间、既往治疗等情况表述不清。姑息治疗研究时间较短,仅有 1 个研究^[19]提到了随访情况,由于肿瘤疾病目前已被定义为慢性疾病,故对肿瘤患者的长期治疗,长期存活应当给予足够重视,生存期亦是医者与患者共同关心的问题。故在随机对照试验中设计远期随访这一结局指标很有必要,这可以更全面

的说明康艾注射液在姑息治疗恶性肿瘤中的疗效。3) 在这 8 个 RCTs 中,有 4 篇文献未提及药物不良反应,3 篇文献仅稍作提及未发现不良反应,有 1 篇记录使用康艾注射液出现轻度过敏反应,提示康艾注射液安全性较好。但不良反应等详细信息的缺少,对康艾注射液安全性客观评价亦造成了一定限制。尽管大多数的中草药均能广泛并安全的使用,但依然有很多文献提示一些肝肾功能损害与使用中草药相关^[30-33]。尤其将中草药制成注射剂型,直接输注到人体内,更应关注其不良反应情况,建议今后有关康艾注射液的临床试验,对不良反应应细致观察并详实记录。

综上所述,本文对康艾注射液在姑息治疗恶性肿瘤,改善患者症状,提高患者生活质量方面有着很好的疗效,虽然由于文献质量较低,证据可能不甚充分,但本文仍为康艾注射液的临床应用提供了有用信息,为姑息治疗恶性肿瘤提供了新思路新方法。在分析总结 RCTs 的同时,从中亦发现了临床试验中存在的诸多问题,这为中药新药研发提供一定参考,也为康艾注射液相关临床试验的更好设计提供一定思路。

参考文献

- [1] WHO. Cancer Control: Knowledge into action, WHO guide for effective Programmes, Palliative Care[J]. WHO Press, 2010.
- [2] 吴非, 林国桢, 张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(2): 81-85.
- [3] 时延龙, 王茜, 毕经旺. 恶性肿瘤的姑息治疗[J]. 实用医药杂志, 2015, 32(1): 31-33.
- [4] Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, et al. Palliative care: the World Health Organization's global perspective[J]. J Pain Symptom Manage, 2002, 24(2): 91-96.
- [5] Marco M, Augusto C, Cinzia B, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations—a study by the steering committee of the European association for palliative care[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25): 6240-6248.
- [6] Derek D, Geoffrey H, Nathan C, et al. Oxford textbook of palliative medicine[M]. Third Edition. Oxford: Oxford University Press, 2004: 42-51.
- [7] Robert T, Andrew W. Symptom management in advanced cancer[M]. Third Edition. Oxford: Radcliffe Medical Press, 2002: 39-51.
- [8] Lagman R, Rivera N, Walsh D, et al. Acute inpatient palliative medicine in a cancer center: clinical problems and medical interventions, a prospective study[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2007, 24(1): 20-28.
- [9] 柴可群, 陈嘉斌, 陈森, 等. 病证结合诊疗模式在肿瘤康复与姑息治疗中的运用[J]. 中医杂志, 2015, 56(1): 23-26.

- [10]张凤全,郑新,徐曼,等. CT引导下肝肿瘤射频消融定位扫描方法探讨[J]. 中国医学装备,2012,9(8):72-73.
- [11]林坤鹏,林帆,裴正浩,等. 肝动脉化疗栓塞联合康艾注射液治疗原发性肝癌的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2014,8(18):3336-3343.
- [12]刘硕,王辉,林洪生. 康艾注射液配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 世界中医药,2014,9(3):323-325.
- [13]乔杰奇,李峰,邱劲松,等. 直肠癌术后应用康艾注射液辅助化学疗法的评价[J]. 华西医学,2013,28(9):1420-1422.
- [14]王鹏. 康艾注射液联合化疗治疗恶性淋巴瘤的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2009,7(6):25-26.
- [15]陈亚君,刘功素. 康艾注射液配合化疗治疗中晚期宫颈癌 42 例临床观察[J]. 中医药导报,2012,18(4):33-35.
- [16]赵燕林,薛育东,刘芬. 康艾注射液联合全身化疗治疗中、晚期恶性肿瘤的近期疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(22):10192-10196.
- [17]孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:102-104.
- [18]杨静,徐磊. 康艾注射液抗癌症恶病质的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2014,12(22):14-15.
- [19]杨如意,张红武. 康艾注射液治疗晚期肝癌的临床研究[J]. 中国新药杂志,2010,19(17):1575-1577,1584.
- [20]陈音,陆明. 康艾注射液对肝脏转移癌患者生活质量影响的临床观察[J]. 新中医,2009,41(2):26-27.
- [21]唐武军,王笑民,胡凤山,等. 康艾注射液对晚期恶性肿瘤患者生活质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(7):64-65.
- [22]栾尚峰,范雯,吕登钦,等. 康艾注射液对晚期胰腺癌患者生存质量的影响[J]. 医学综述,2011,17(1):153-155.
- [23]黄争荣,杨爱莲,王榕平,等. 康艾注射液改善 35 例晚期肝癌患者生活质量的临床观察[J]. 福建中医药,2010,41(2):8-9.
- [24]何伟星,朱艳仪,李洪胜. 康艾注射液提高晚期恶性肿瘤患者生存质量的临床研究[J]. 中药材,2007,30(8):1045-1047.
- [25]陈锐. 康艾注射液提高晚期恶性肿瘤患者生活质量的临床观察[J]. 中国中药杂志,2008,33(15):1901-1902.
- [26]中国中西医结合学会老年病专业委员会. 中医虚证辨证参考标准[S]. 中西医结合杂志,1986,10(6):598.
- [27]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:211.
- [28]徐力,陈信义. 中医药在癌症姑息治疗中的应用和地位[J]. 南京中医药大学学报,2004,15(2):88-90.
- [29]孙庆庆,谢晓冬. 浅谈中医中药在肿瘤姑息治疗中的作用[A]. 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会. 第七届全国癌症康复与姑息医学大会大会论文集和专题讲座[C]. 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会,2011:3.
- [30]Lee KY, Jeon YJ. Macrophage activation by polysaccharide isolated from *Astragalus membranaceus* [J]. Int Immunopharmacol, 2005, 5(7):1225-1228.
- [31]石松林,李祺福,刘庆榕,等. 人参皂苷 Rg1 组合诱导人成骨肉瘤 MG-63 细胞分化过程中 Prohibitin 的表达与定位变化[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2008,24(2):180-187.
- [32]曾小莉,涂植光. 人参皂甙 rh2 对人肝癌细胞 SMMC-7721 的诱导分化作用[J]. 癌症,2004,23(8):879-884.
- [33]韦星,黄赞松,黄岑汉,等. 苦参素注射液与顺铂联合对人肝癌细胞 SMMC-7721 端粒酶活性及 wtp53, hTERTmRNA 表达的影响[J]. 实用医学杂志,2012,28(11):1759-1761.

(2015-02-06 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1263 页)

- [3]房铭,侯书伟. 紧张型头痛中医药临床治疗近况[J]. 江西中医药,2013,44(1):75-78.
- [4]吴嘉瑞,张冰,杨冰,等. 基于关联规则和复杂系统熵聚类研究颜正华治疗泄泻用药规律[J]. 中华中医药杂志,2013,28(8):2274-2277.
- [5]吴智春,季旭明,于华芸等. 基于中医传承辅助系统的治疗老年高血压组方规律分析[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(7):649-650.
- [6]杨洪军,唐仕欢,卢朋. 中医传承辅助平台的开发与应用[M]. 福建科学技术出版社,2013:33.
- [7]杨洪军,唐仕欢,卢朋. 中医传承辅助平台的开发与应用[M]. 福建科学技术出版社,2013:41.
- [8]杨洪军,赵亚丽,唐仕欢,等. 基于中医传承辅助系统治疗失眠组方规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(22):4-7.
- [9]吴嘉瑞,郭位先,黄秀勤等. 基于数据挖掘的孟河名医马培之治疗咯血用药规律研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(4):627.
- [10]张卫东,刘婷等. 基于中医传承辅助系统软件分析刘云山主任医师治疗小儿泄泻用药经验[J]. 中医儿科杂志,2012,9(5):1-5.
- [11]吴嘉瑞,郭位先,黄秀勤等. 基于数据挖掘的孟河名医马培之治疗痰饮用药规律研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(4):631-633.
- [12]周仲瑛,金实. 中医内科学[M]. 中国中医药出版社,2007:190.

(2014-08-12 收稿 责任编辑:张文婷)