

健脾祛浊消积颗粒对晚期结直肠癌化疗相关性腹泻疗效的临床观察

戴玲玲 孟 鹏 窦欢欢 侯爱画

(山东省烟台市中医医院肿瘤四科,烟台,264001)

摘要 目的:健脾祛浊消积颗粒对晚期结直肠癌化疗相关性腹泻疗效的临床观察。方法:选取2016年9月至2018年6月烟台市中医医院肿瘤科收治的晚期结肠癌患者22例作为研究对象,采用单病例随机对照试验,试验过程中脱落2例患者,最终纳入20例患者,共80个化疗病例数,揭盲后40个化疗病例入观察组,40个化疗病例入对照组。治疗后统计2组化疗后的不良反应;比较2组治疗前后中医证候积分及疗效评价、生命质量等。结果:观察组中医证候的疗效明显高于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后各功能领域评分及对照组躯体功能评分显著升高,且观察组显著高于对照组($P < 0.01$);观察组各症状领域评分及对照组角色功能及中医症状评分显著降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与治疗前比,治疗后观察组食少纳呆、体倦乏力、腹痛腹胀、便溏积分显著降低,对照组腹痛腹胀、便溏积分降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);观察组不良反应总发生率显著低于对照组($P < 0.01$)。结论:健脾祛浊消积颗粒可缓解晚期结直肠癌患者化疗后临床症状,尤其减轻相关腹泻,降低化疗不良反应,改善其生命质量,提高患者依从性,值得临床推广应用。

关键词 结直肠癌;晚期;化疗相关性腹泻;健脾祛浊消积颗粒;生命质量;腹痛;腹胀

Clinical Observation on the Effects of Jianpi Quzhuo Xiaoji Granules in the Treatment of Chemotherapy-associated Diarrhea of Advanced Colorectal Cancer

Dai Lingling, Hou Aihua, Meng Peng, Dou Huanhuan

(Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264001, China)

Abstract **Objective:** To clinically observe the effects of Jianpi Quzhuo Xiaoji Granules in the treatment of chemotherapy-associated diarrhea of advanced colorectal cancer. **Methods:** A total of 22 patients with advanced colon cancer admitted in the oncology department of Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine from September 2016 to June 2018 were included as the study object. Single case randomized controlled trial was adopted, and 2 patients dropped out during the trial. Eventually, 20 patients were included, with 80 cases of chemotherapy and both 40 cases in the observation group and the control group after unblinding. After the treatment, the adverse effects of chemotherapy of the 2 groups were counted. The scores of TCM syndromes before and after treatment of the 2 groups were compared, as well the evaluation as of curative effect and the quality of life. **Results:** The effect of relieving TCM syndrome of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the scores of all functions of the observation group and the body function of the control group were significantly increased, and the scores of the observation group were significantly higher than that of the control group ($P < 0.01$). The scores of all symptoms of the treatment group and the role function and TCM symptoms of the control group were significantly decreased, and the scores of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with before the treatment, the observation group after the treatment had significantly lower scores in terms of decreased food intake and digestion, fatigue, abdominal pain, abdominal distension, diarrhea; and the control group had significantly lower scores in terms of abdominal pain, abdominal distension and diarrhea, and the scores of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The total incidence of adverse effects in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Jianpi Quzhuo Xiaoji Granules can alleviate the clinical symptoms of patients with advanced colorectal cancer after chemotherapy, especially chemotherapy-associated diarrhea, reduce the toxic and adverse effects of chemotherapy, improve their quality of life and compliance, which is worthy of promotion and clinical application.

Key Words Advanced colorectal cancer; Chemotherapy-associated diarrhea; Jianpi Quzhuo Xiaoji Granules; Quality of life; Abdominal pain; Abdominal distension

基金项目:2016年度烟台市科技发展计划项目(2016WS050)

作者简介:戴玲玲(1978.01—),女,硕士,副主任医师,研究方向:中西医结合肿瘤内科,E-mail:wmy108@sina.com

通信作者:侯爱画(1964.08—),女,本科,主任医师,研究方向:中西医结合肿瘤内科,E-mail:zlk2127926@163.com

中图分类号:R273

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.04.036

结直肠癌是常见于消化道的恶性肿瘤之一,但晚期患者已失去手术机会,联合化疗成为治疗的主要手段^[1]。近年来随着化疗药物的不断发展,患者的中位生存期可达 2 年以上,但长期用药会造成患者出现迟发性腹泻,降低患者生命质量,若减量化疗药物会危及患者的生命安全^[2]。现代医学对于对于化疗相关性腹泻尚缺乏有效的治疗手段,化疗药物属中医学“毒”“邪”等范畴,易耗损正气,损伤脾胃,致中焦斡旋不周,胃失和降,脾失健运,以致水湿内生,流注大肠,发为泄泻^[3,4]。因此治疗以调理脾胃、运化水湿为主要治则,健脾祛浊消积方具有益气健脾、祛湿化浊、消积散结等功效,本研究旨在观察健脾祛浊消积颗粒对晚期结直肠癌化疗后腹泻的影响,并探讨相关机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 9 月至 2018 年 6 月烟台市中医医院肿瘤科收治的 22 例晚期结肠癌患者,其中男 15 例,女 7 例;年龄 36~75 岁,平均年龄 (60 ± 9.72) 岁;肿瘤部位:直肠癌 9 例,结肠癌 13 例。采用单病例随机对照试验,试验过程中 2 例受试者因病变化脱落,最终完成试验进行数据统计为 20 例患者相当于 80 个化疗病例(每例患者接受 4 个化疗疗程,视同为 4 个化疗病例进行研究),40 个化疗病例进入观察组,40 个化疗病例进入对照组。2 组病例数据间经统计学比较,差异无统计学意义 $(P>0.05)$,具有可比性。本院医学伦理委员会已审批通过本研究。

1.2 诊断标准 符合《临床肿瘤内科手册》^[5]晚期结直肠癌的相关西医诊断标准及《中药新药临床研究指导原则》^[6]中的相关中医辨证分型标准,且辨证为脾虚湿瘀型。

1.3 纳入标准 符合上述中西医诊断标准,且经临床病理学确诊者;1 个月内均未接受放化疗者;年龄在 18~75 岁,且 Karnofsky 评分 ≥ 60 分者;预计生存期 ≥ 6 个月者;经临床、组织或细胞病理学确诊的结直肠癌患者,并为无法手术切除、或仅行姑息手术、或根治术后复发或转移的Ⅳ期患者;神志清楚,表达清晰,且对本研究内容均知情同意者。

1.4 排除标准 有活动性复发者;有明显进食障碍、肠道梗阻或心理疾病者;有严重外伤或接受手术者;对本研究所用药物过敏者;妊娠或哺乳期妇女;合并有心、脑血管或肝肾、造血系统疾病者等。

1.5 脱落与剔除标准 未能按计划用药,不能完成治疗者;资料不全者;严重不能耐受治疗者;治疗过程中出现严重不良反应者等。

1.6 治疗方法 所有患者采用单病例随机对照试验,每例受试者进行 2 轮随机双盲对照试验。观察期:在化疗的同时口服健脾祛浊消积颗粒(由烟台市中医医院药剂科提供)至化疗第 14 天,组方为:黄芪、白术、党参、茯苓、薏苡仁、厚朴、白芍、椿根皮、肉豆蔻、红藤、半枝莲、白花蛇舌草、甘草等;对照组在化疗的同时口服安慰剂至化疗第 14 天,安慰剂制作成外观、颜色等和健脾祛浊消积颗粒一致的颗粒。洗脱期:均进行单纯化疗。每例受试者进行 2 轮随机双盲对照试验,每轮均包含观察组与对照组各 1 个观察期,例如编号 01 受试者:对照-洗脱-试验-洗脱-对照-洗脱-试验或试验-洗脱-对照-洗脱-试验-洗脱-对照。试验结束后揭盲,即观察组和对照组化疗病例各 40 例。化疗方案:FOLFIRI:CPT-11 180 mg/m²,静脉点注,d1;CF 200 mg/m²,静脉点注 2 h,d1、d2;5-Fu 400 mg/m²,静脉推注,d1、d2;5-Fu 600 mg/m²,持续静脉点注 22 h,d1、d2。14 天为 1 周期,每组进行化疗 7 个周期。

1.7 观察指标 1)治疗后 2 组中医证候疗效评价。2)生命质量核心量表(QLQ-C30)(V3.0)包括 30 个条目,共 15 个领域:5 个功能领域(躯体、角色、认知、情绪和社会功能),3 个症状领域(疲劳、疼痛、恶心呕吐),1 个总体健康领域和 6 个单一条目。采用其中的功能领域和症状领域评估 2 组治疗前后生命质量,将粗分转化为 0~100 内取值的标准化合得分,功能领域得分越高说明生命质量越好;症状领域得分越高说明生命质量越差。3)记录 2 组治疗前后中医证候积分,包括食少纳呆,体倦乏力,腹痛腹胀,便溏等,各证候按无、轻、中、重度计为 0~3 分,分数越低,症状越轻。4)观察 2 组治疗后的不良反应,包括白细胞较少、血红蛋白及血小板下降、肝肾功能等血液毒性及胃肠道反应、癌症相关性疲劳等非血液毒性。

1.8 疗效判定标准 参照《中医病症诊断疗效标准》^[7]评估 2 组中医证候疗效评定标准,评价疗效应用积分法,症状的有无及程度的轻重为评分依据,并比较治疗前后的变化。显效:临床中医证候积分下降 $\geq 70\%$;有效:临床中医证候积分下降 $\geq 30\%$;无效:临床中医证候积分下降 $< 30\%$ 或上升。总有效率 $=[\text{显效}(n) + \text{有效}(n)] / \text{总数}(n) \times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态性及方差齐采用 t 检验;不符合正态性及方差齐采用秩和检验(Z 检验);计数资料处理采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者中医证候疗效比较 治疗后观察组总有效率高达 85.00%,显著高于对照组的 62.50%。见表 1。

表 1 2 组患者中医证候疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组($n=40$)	7(17.50)	18(45.00)	15(37.50)	25(62.50)
观察组($n=40$)	10(25.00)	24(60.00)	6(15.00)	34(85.00)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 2 组治疗前后生命质量评分比较 与治疗前比较,观察组各功能领域评分及对照组躯体功能评分显著升高,且观察组显著高于对照组($P < 0.01$);观察组各症状领域评分及对照组角色功能及疼痛症状评分显著降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

2.3 2 组治疗前后中医证候积分比较 与治疗前

比较,治疗后观察组食少纳呆、体倦乏力、腹痛腹胀、便溏积分显著降低,对照组腹痛腹胀、便溏积分显著降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.4 治疗后 2 组不良反应比较 观察组白细胞减少 3 例,血红蛋白下降 2 例,血小板下降 1 例,恶心呕吐 2 例,疲劳 1 例,食欲减少 4 例,总发生率为 32.50%;对照组白细胞减少 7 例,血红蛋白下降 3 例,血小板下降 2 例,腹泻 3 例,恶心呕吐 2 例,疲劳 3 例,食欲减少 3 例,总发生率为 57.50%,观察组不良反应总发生率显著低于对照组($P < 0.01$)。

3 讨论

化疗是晚期结肠癌患者主要治疗手段之一,化疗相关性腹泻是化疗引起的常见并发症,临床表现为大便次数增加、出现水样便或腹部胀气、胃部疼痛等^[8]。腹泻不仅会引起水电解质紊乱、恶液质、感染、免疫力低下,从而降低患者体质、生命质量,而且会导致化疗剂量下调、时间延迟甚至被迫中断,从而影响化疗疗效,甚者可导致脏腑功能不全,凝血机制障碍等,引发休克从而威胁患者生命。其中本化疗方案中的伊立替康、氟尿嘧啶均是化疗相关腹泻发

表 2 2 组治疗前后生命质量评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	功能领域				
	躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能
对照组($n=40$)					
治疗前	64.13 $\pm$ 8.24	65.83 $\pm$ 5.06	69.13 $\pm$ 4.52	61.12 $\pm$ 4.31	67.28 $\pm$ 4.47
治疗后	70.59 $\pm$ 7.16**	60.63 $\pm$ 5.49**	67.95 $\pm$ 4.18	60.75 $\pm$ 4.39	65.52 $\pm$ 4.58
观察组($n=40$)					
治疗前	64.18 $\pm$ 8.21	66.09 $\pm$ 5.01	68.78 $\pm$ 4.47	60.84 $\pm$ 4.37	67.34 $\pm$ 4.43
治疗后	83.12 $\pm$ 6.37*** $\Delta\Delta$	77.26 $\pm$ 3.76*** $\Delta\Delta$	71.36 $\pm$ 4.28*** $\Delta\Delta$	78.26 $\pm$ 3.24*** $\Delta\Delta$	72.63 $\pm$ 3.81*** $\Delta\Delta$

组别	症状领域		
	疲劳	疼痛	恶心呕吐
对照组($n=40$)			
治疗前	51.48 $\pm$ 5.56	69.85 $\pm$ 3.31	32.54 $\pm$ 3.26
治疗后	49.02 $\pm$ 6.03	68.07 $\pm$ 3.72*	31.28 $\pm$ 3.48
观察组($n=40$)			
治疗前	51.42 $\pm$ 5.61	70.12 $\pm$ 3.28	32.72 $\pm$ 3.21
治疗后	34.67 $\pm$ 7.32*** $\Delta\Delta$	43.63 $\pm$ 4.86*** $\Delta\Delta$	20.63 $\pm$ 4.33*** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	食少纳呆	体倦乏力	腹痛腹胀	便溏
对照组($n=40$)				
治疗前	2.05 $\pm$ 0.78	2.14 $\pm$ 0.75	2.09 $\pm$ 0.81	0.93 $\pm$ 0.73
治疗后	1.97 $\pm$ 0.80	2.06 $\pm$ 0.79	1.63 $\pm$ 0.90*	1.75 $\pm$ 0.93*
观察组($n=40$)				
治疗前	2.02 $\pm$ 0.77	2.12 $\pm$ 0.76	2.07 $\pm$ 0.82	1.2 $\pm$ 0.72
治疗后	1.24 $\pm$ 0.89*** $\Delta\Delta$	1.31 $\pm$ 0.82*** $\Delta\Delta$	1.04 $\pm$ 0.95*** $\Delta\Delta$	0.75 $\pm$ 0.63*** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

生率极高的药物。有研究^[9]称,伊立替康静脉点注、氟尿嘧啶的持续泵入均引起的腹泻发生率可高达 80%。现代医学认为引起化疗相关性腹泻因素诸多,包括化疗药物对肠道上皮组织的损伤造成肠壁广泛炎症反应水肿,吸收和分泌的功能失去平衡、肠道菌群紊乱、肠道感染等。其中伊立替康在体内产生代谢物 SN-38, SN-38 在肠道内的浓度及其与肠道上皮接触的时间是导致延迟性腹泻的关键^[10]。中医学认为,结直肠癌为本虚标实之本,本虚以脾虚为主,痰湿瘀毒为标,化疗后毒毒更加损伤脾胃,致运化失职,以致清气不升,浊气不降,气机升降失调,水谷不化,湿浊内生日久化热呈毒,湿热邪毒流注大肠,分清泌浊功能失常而引发腹泻^[11]。《景岳全书·泄泻》云:“泄泻之本,无不由于脾胃”。《杂病源流犀烛·泄泻源流》中载:“脾强无湿,何自成泄”,认为脾虚和湿盛是迟发性腹泻的基本病机^[12]。故中医治疗以健脾为主,佐以清化湿浊、调达气机,涩肠止泻以达标本兼治之目的。现诸多研究表明现代医学调节肠道菌群与中医健脾理论有密切联系,通过健脾法可以达到提高肠道益生菌含量,降低致病菌含量^[13-15]。因此有效防治化疗相关性腹泻已成为提升肿瘤患者整体治疗效果的关键。研究^[16]报道,中医药联合化疗能够减轻化疗不良反应,改善患者生命质量,延长生存期。

我们对晚期结直肠癌化疗期患者从正虚毒滞入手,辅以健脾益气、化湿祛毒,自制了健脾祛浊消积颗粒。方中黄芪补中益气,党参健脾益气,治脾虚泄泻良药,均为君药;白术益气健脾、燥湿利水,茯苓健脾治泄泻、利湿而不伤正,薏苡仁健脾渗湿、除痹止泻,厚朴化湿导滞、化食消痰之功效,可治食积气滞、湿阻中焦,均为臣药;方中君药与臣药配伍可达扶助正气、祛湿散结之目的。白芍敛阴柔肝、缓急止痛,椿根皮可清热燥湿、固涩止泻,肉豆蔻温中涩肠止泻,加强补气健脾、除湿止泻之力^[17];半枝莲、蛇舌草、红藤均清热解毒消积亦为佐药;甘草为使药,调和诸药。全方共奏益气健脾、祛湿解毒止泻等功效,可达虚实兼顾、标本兼顾之目的。本研究结果显示,治疗后观察组中医临床症状改善的总有效率高达 85.00%,显著高于对照组的 62.50%;尤其是便溏方面,观察组显著低于对照组,提示健脾祛浊消积颗粒可有效减轻晚期结直肠癌化疗相关性腹泻,提高患者生命质量。

本研究的不良反应主要为骨髓抑制、消化道反

应及癌性疲乏,且观察组不良反应明显少于对照组。黄芪、白术等相关药物可促进白细胞增殖,提高机体免疫力,刺激骨髓造血,还可杀伤肿瘤细胞;本方以健脾为主,健脾则气血生化有源,也可辅助白细胞增殖,提高机体免疫力,因此配合化疗可抑制白细胞减少的发生^[18]。且现代药理研究^[19]表明,黄芪、白术、茯苓等可降低肿瘤细胞的增殖率及癌组织的侵袭性;党参、薏苡仁、厚朴、椿根皮等有显著的抗菌、抗癌作用。健脾祛浊消积颗粒可减轻化疗引起的一系列不良反应,进而提高患者生命质量。本研究中观察组各功能领域评分及对照组躯体功能评分显著升高,且观察组显著高于对照组,观察组各症状领域评分及对照组角色功能、中医症状评分显著降低,且观察组显著低于对照组,提示健脾祛浊消积颗粒可显著减轻化疗不良作用,改善临床症状,提高患者生命质量。

综上所述,健脾祛浊消积颗粒可有效防治晚期结直肠癌化疗相关性腹泻,减轻临床症状,降低化疗不良反应,改善其生命质量,疗效显著,值得临床推广应用。但目前只进行了临床观察,应进一步从动物实验及细胞实验等层面进一步探讨其机制。

参考文献

- [1] 韩惠杰,宋伟祥,李凤英,等.健脾解毒降浊汤联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌效果观察[J].人民军医,2014,57(3):283-285.
- [2] Vieitez J M, Moro-Garcia M, Jiménez-Fonseca P, et al. BASAL immunologic response and its modifications after treatment with ANTI-EGFR in patients with advanced colorectal cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 34(4):626-626.
- [3] 张翔,杨冕,胡静,等. XELOX 方案与 FOLFOX 方案术后辅助治疗结直肠癌的疗效及副反应比较[J]. 贵州医药, 2017, 41(10): 1051-1052.
- [4] 南宝,李炬. 参苓白术散加减组方辅助化疗用于晚期结直肠癌的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(33):4646-4648.
- [5] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:24-25.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:197-231.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:57-58.
- [8] 曹冉华,苏乌云,邱英,等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床疗效[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(2):277-280.
- [9] Glimelius B, Hoffman K, Graf W, et al. Quality of life during chemotherapy in patients with symptomatic advanced colorectal cancer[J]. Cancer, 2015, 73(3):556-562.

(下接第 965 页)

- 喉炎、喉气管支气管炎中的疗效观察[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2014, 9(6): 503-505.
- [2] 周西笛, 李颖厉. 小儿急性喉气管支气管炎不同阶段治疗效果的临床分析[J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(4): 667-668.
- [3] 朱宝俊. 中西医结合治疗儿童急性喉-气管-支气管炎疗效观察[J]. 中医药学报, 2013, 41(2): 73-74.
- [4] 康丹瑜, 耿婷, 丁岗, 等. 热毒宁注射液临床联用及药物相互作用的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(2): 276-279.
- [5] 张敏, 李科, 邹云飞, 等. 热毒宁注射液对博来霉素诱导大鼠肺纤维化的干预作用[J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2018, 32(6): 461-463.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1199.
- [7] 马融, 胡思源, 吴振起, 等. 小儿反复呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南[J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 238-243.
- [8] 白晨艳. 雾化吸入布地奈德治疗小儿急性喉-支气管炎的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(5): 31-32.
- [9] Hostrup M, Jessen S, Onslev J, et al. Two-week inhalation of budesonide increases muscle Na, K ATPase content but not endurance in response to terbutaline in men[J]. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 2017, 27(7): 684-691.
- [10] 魏占杰. 中西药物联合治疗小儿毛细支气管炎 55 例[J]. 西部中医药, 2016, 29(8): 111-112.
- [11] 郭建波. 加味定喘汤治疗小儿喘息性支气管炎(痰热壅肺证)疗效观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [12] 蒋亚西. 婴儿健脾口服液治疗小儿支气管炎合并腹泻的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(10): 1413-1415.
- [13] 刘守祥, 骆小航. 热毒宁注射液治疗病毒性上呼吸道感染临床疗效分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(1): 27-28.
- [14] 张智敏. 热毒宁联合如意金黄散穴位贴敷治疗小儿毛细支气管炎的疗效[J]. 牡丹江医学院学报, 2016, 37(3): 72-74.
- [15] Lecleir B, Jurecko L, Davis A T, et al. Implementing an Oxygen Supplementation and Monitoring Protocol on Inpatient Pediatric Bronchiolitis: An Exercise in Deimplementation[J]. International Journal of Pediatrics, 2017, 2017(5): 3169098-3169105.
- [16] Bradshaw M L, Alexandre Dérageon M D, Pramod Puligandla MD MSc, et al. Treatment of severe bronchiolitis: A survey of Canadian pediatric intensivists[J]. Pediatric Pulmonology, 2018, 22(4): 236-242.
- [17] 智玉萍, 何学明, 董青. 婴幼儿毛细支气管炎发展为哮喘的免疫机制研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(10): 1027-1029.
- [18] 康丹瑜, 耿婷, 丁岗, 等. 热毒宁注射液临床联用及药物相互作用的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(2): 276-279.
- [19] 葛雯, 李海波, 于洋, 等. 热毒宁注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(5): 1027-1036.
- [20] 薛国昌, 任明星, 周静月, 等. 急性喉气管支气管炎患儿血清中 IL-4, IFN- γ 和 IgE 水平的变化及临床意义[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(19): 1458-1460.

(2018-11-06 收稿 责任编辑: 芮莉莉)

(上接第 961 页)

- [10] 邵铁娟, 李海昌, 谢志军, 等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3762-3765.
- [11] 王海艳, 霍介格, 王小宁. 中医药防治伊立替康所致迟发性腹泻研究述评[J]. 中医学报, 2016, 10(31): 1455-1460.
- [12] 张丽娜, 袁颖, 黄智芬, 等. 健脾扶正汤对晚期结直肠癌患者生存质量的影响[J]. 中医学报, 2015, 30(3): 313-315.
- [13] 海艳洁, 卢林, 丁艳波. 健脾渗湿汤对晚期大肠癌患者肠道微生态的影响[J]. 中国药师, 2010, 13(11): 1545-1547.
- [14] 金志良, 徐炎华. 中西医结合联合化疗对晚期结肠癌患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(2): 25-28.
- [15] 王全玉, 何炜, 蒯强, 等. 中药联合化疗治疗晚期结肠癌的临床疗效观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(4): 387-389.
- [16] 杨雷, 廖洪, 邓浩庆, 等. 自拟和胃固肠方预防伊立替康致迟发性腹泻临床观察[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(6): 42-44.
- [17] 刘声, 王笑民, 杨国旺, 等. 扶正防癌方联合化疗对晚期结肠癌患者生活质量及免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2015, 10(2): 209-211, 215.
- [18] 孔凡华, 成泽东. 肠道菌群失调的中医病机探讨[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(6): 67.
- [19] 王冰, 王欣, 何代玉, 等. 君子扶正汤对结直肠癌患者术后化疗减毒增效及增强免疫力方面的临床研究[J]. 中华保健医学杂志, 2016, 18(3): 236-237.

(2018-11-06 收稿 责任编辑: 芮莉莉)