

中医药治疗胃癌合并高凝状态的临床试验 方案设计特色与评价

李 亚¹ 董 青² 韩丽珍² 侯 丽²

(1 北京中医药大学, 北京, 100029; 2 北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科, 北京, 100700)

摘要 目的:介绍中医药治疗胃癌合并高凝状态的临床试验方案,并评价方案的设计特色。方法:以晚期胃癌合并高凝状态患者为研究对象,采用多中心、前瞻性、实用性随机对照试验方法,通过规范(GCP)临床试验,客观评价中医药治疗胃癌合并高凝状态的临床疗效,通过分析相关指标,探索运用益气活血理论治疗晚期胃癌合并高凝状态的临床机制。结果:运用中医“气虚血瘀”理论,结合现代实验室相关指标,共同判断中医药治疗胃癌合并高凝状态的临床疗效与效应机制。结论:中医药治疗胃癌合并高凝状态的临床试验方案具有临床实用性和科学性,在中医理论指导下,临床表现与实验室客观指标相结合,为今后的临床推广和行业公认奠定基础。

关键词 中医药;胃癌;高凝状态;临床试验方案

The Evaluation and Features of Clinical Trial Protocol Design for Traditional Chinese Medicine Therapy in Gastric Cancer with Hypercoagulable State

Li Ya¹, Dong Qing², Han Lizhen², Hou Li²

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China; 2 Department of Oncology and Hematology, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Objective: To introduce clinical trial protocols for traditional Chinese medicine therapy in gastric cancer with hypercoagulable state and to evaluate the design features of this protocol. **Methods:** The advanced gastric cancer patients with hypercoagulable state were taken as subjects in multi-centered, prospective, pragmatic randomly controlled trial conducted in accordance with the guidelines of Good Clinical Practice (GCP). Relevant indexes and indicators were analyzed to objectively evaluate the efficacy of traditional Chinese medicine therapy for gastric cancer complicated with hypercoagulable state and to explore its clinical mechanism according to the tonifying qi and activating blood circulation theory. **Results:** Combined with modern laboratory indicators, the theory of “qi deficiency and blood stasis” was applied to determine the clinical efficacy and effect mechanism of traditional Chinese medicine therapy for patients with gastric cancer with hypercoagulable state. **Conclusion:** This clinical trial protocol for traditional Chinese medicine therapy in treating gastric cancer complicated with hypercoagulable state is scientific and applicable by integrating clinical symptoms and objective laboratory indicators under the guidance of Chinese medicine theory and it lays a foundation for future clinical application and professional acknowledgement.

Key Words Traditional Chinese medicine; Gastric cancer; Hypercoagulable state; Clinical trial protocol

中图分类号:R273;R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.065

2013年我们承担了北京市科学技术委员会“中医药提升恶性肿瘤疗效系统研究”项下的“中医药治疗胃癌合并高凝状态的临床疗效研究”课题。该课题立项基于存在于胃癌中的高凝状态是胃癌患者重要的独立预后因素^[1]以及课题组前期的相关研究结果^[2],旨在探求解决该问题的中医药治则治法与有效方药。在初步形成方案后,经临床、评价学、统计学专家多次论证,切合临床实际与具有较好的操

作性是论证的中心,最后形成了课题终稿方案,课题研究结果以中医证候学与量化的实验室指标共同呈现,为今后推广与应用奠定良好的前期基础。

1 研究背景

胃癌是常见消化道恶性肿瘤之一,全球每年九十多万胃癌新发病例,我国占41%,病例数居全球第一^[3]。胃癌是全球第二大癌症死因,多数患者就诊时已属中晚期,中位生存时间仅约8~11个月,影

基金项目:北京市科委2012年度科技计划重大项目子课题“中医药治疗胃癌合并贫血及血液高凝状态的临床疗效研究”(编号:131100002213002);国家自然科学基金面上项目“基于miR-34a去甲基化激活miR34a/SIRT1/p53抑癌通路探讨新加良附方抗胃癌机制”(编号:81573959)

作者简介:李亚(1990.08—),女,硕士,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤,E-mail:18731971919@163.com

通信作者:侯丽(1969.12—),女,博士,主任医师,科主任,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤,E-mail:houlili203@126.com

响生存的重要因素之一是合并的高凝状态,发生率高达 84.4%,高凝状态恶化形成静脉血栓的发生率高达 13%,高凝状态作为晚期胃癌患者重要的独立预后因素逐渐受到临床医生的高度重视^[4]。指南推荐肿瘤患者应接受预防性抗凝治疗,但现实中预防性治疗严重不足,原因之一是医患担心抗凝治疗过程中增加出血并发症。患者常因出现注射部位瘀斑、皮下硬结及注射部位局部疼痛等情况而要求停用抗凝药物,且因抗凝过程容易出血、复发血栓、骨质疏松及肝素诱导血小板减少等风险,需要定期检测凝血指标等,限制了临床运用及推广^[5-6]。

长期临床实践证实“脾胃虚寒、气虚血瘀”是胃癌合并高凝状态的重要病机^[7-8],实验室检查提示的异常血凝指标是中医血瘀证微观辨证的基础^[9],为运用活血化瘀中药纠正恶性肿瘤高凝状态提供了理论依据。目前四分之三的胃癌合并高凝状态患者未得到及时有效的治疗,中医药治疗的临床实践虽然显示出一定疗效,但缺乏规范化临床研究,缺少高级别的循证医学证据^[10-12],因此,开展中医药治疗胃癌合并高凝状态的临床研究具有重要意义与推广应用价值。

2 方案设计

2.1 研究目标与方法

2.1.1 研究目标 评价针对胃癌合并血液高凝状态的中医药治疗方案的临床疗效。

2.1.2 试验方法 按照药物临床试验规范,应用多中心随机对照的临床研究方法,所有临床试验单位严格按照方案规定的各项标准及操作规范将符合入选标准的患者随机分新加良附颗粒组与对照组,按时间窗对受试者进行访视,采集规定的的数据,准确详细记录在 CRF 表上。

2.1.3 样本量 依据文献及前期预临床试验结果估算样本量,即对于晚期胃癌合并高凝状态,新加良附颗粒改善临床症状有效率为 66%,假设安慰剂治疗疗效为 30%,由统计学专业人员采用 SAS1.0 样本含量估算软件计算。总样本量为 150 例,按 2:1 分配,即新加良附颗粒组 100 例、对照组 50 例。失访率控制在 20% 以内,需要入组 180 例,入组病例数分配结果为新加良附颗粒组 120 例、对照组 60 例。

2.2 诊断标准

2.2.1 胃癌诊断标准 1)胃癌诊断标准:参照中华人民共和国卫生部颁布的《中华人民共和国卫生行业标准》(WS316-2010)中“胃癌诊断标准”^[13]。2)分期标准:采用 2010 年国际抗癌联盟/美国癌症联

合委员会(UICC/AJCC)TNM 分期标准^[14]。

2.2.2 高凝状态诊断标准 恶性肿瘤合并血液高凝状态目前还没有明确、统一的诊断标准,参照 1999 年第七届全国血栓与止血学术会议讨论稿中的“前 DIC(Pre-DIC)诊断参考标准”,结合临床实际我们拟定胃癌合并高凝状态诊断标准如下:1)凝血酶原时间(PT)缩短 >3 s(8.8 ~ 13.8 s);2)部分活化凝血酶原时间(APTT)缩短 >3 s(24.9 ~ 36.8 s);3)纤维蛋白原含量(FIB) >5.0 g/dl(2.20 ~ 4.96 g/dl);4)D-二聚体浓度(D-D) >300 μ g/L(0 ~ 300 μ /L);5)血小板(PLT) $>300 \times 10^9$ /L(100 ~ 300 $\times 10^9$ /L)。以上指标有 3 项或 3 项以上异常者,诊断为高凝状态。

2.2.3 中医证候标准 基于前期临床观察,胃癌合并血液高凝状态多“脾胃虚寒、气虚血瘀”证候。其证候诊断标准参照中华人民共和国卫生部药政局颁布的《中药新药临床研究指导原则》有关内容,结合胃癌合并血液高凝状态临床症状拟定,具备主症 2 项(其中第 1 项必备),次症 1 项以上,结合舌脉,诊断“脾胃虚寒、气虚血瘀证”。主症、次症如下:主症:面色晦暗、体倦乏力、肌体疼痛、皮下瘀斑;次症:肌肤甲错、肢体麻木、头晕目眩、精神抑郁;舌脉:舌质紫暗或有瘀斑、瘀点;脉涩或沉弦。

2.3 病例选择标准

2.3.1 入选病例标准 同时具备下列各项:1)符合晚期胃癌诊断标准;2)符合拟定高凝状态诊断标准;3)符合中医脾胃虚寒、气虚血瘀证候标准;4)年龄 18 ~ 80 岁之间;5)入组前近 2 周内未行抗血小板、抗凝、溶栓及中药活血化瘀治疗;6)无心、肝、肾、脑、血液等其他系统严重疾患;7)一般情况良好,体力状况(KPS)评分在 60 分以上,预计生存期 ≥ 3 个月;8)自愿受试,并签署知情同意书。

2.3.2 排除标准 有下列条件之一者视为排除(剔除)病例标准:1)不符合以上纳入标准;2)有出血倾向或合并内脏出血者;3)未按规定用药;4)孕妇及精神患者。

2.4 治疗方案 分组与给药:2 组病例西医基础治疗方案相同,设基础治疗为对照组,基础治疗加服新加良附颗粒为治疗组,新加良附颗粒(药物组成:高良姜、香附、三七、黄芪、穿山龙)由北京康仁堂药业有限公司提供,1 袋/次,2 次/d,口服。2 组病例均观察 3 周,观察结束后评估疗效。在临床试验期间,不得加用已经明确或有研究治疗高凝状态的中药(含中成药)。

表 1 症状、体征分级记分标准

观察项目		0 级 0 分	1 级 2 分	2 级 4 分	3 级 6 分
主症	面色晦暗	无体征	面色无华	面色暗淡	面色晦暗或黧黑
	体倦乏力	无症状	活动气短	气短, 无力	无力倦怠思睡
	肌体疼痛	无症状	疼痛可自行缓解	疼痛难以缓解	疼痛需服药缓解
	皮下瘀斑	无体征	皮下瘀点(局部)	皮下瘀斑(局部)	周身瘀斑
观察项目		0 级 0 分	1 级 1 分	2 级 2 分	3 级 3 分
次症	肌肤甲错	无体征	皮肤干燥	皮燥有鳞屑	皮肤粗糙脱屑
	肢体麻木	无症状	偶尔麻木, 可缓解	麻木能够忍受	麻木影响生活
	头目眩晕	无症状	头目眩晕, 可缓解	头晕, 能够忍受	头晕影响生活
	精神抑郁	无症状	抑郁少言	抑郁寡语	抑郁不语

2.5 观察项目

2.5.1 主要观察指标 1) 血凝检测:凝血酶原时间(PTS)、凝血酶原比例(PTR)、凝血酶原百分活动度(PT%)、凝血酶原国际标准化比值(INR)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原含量(FIB)、凝血酶凝结时间(TT)、D-二聚体(DD)。2) 症状与体征:观察并记录症状与体征变化。症状、体征分级记分标准见表 1。3) 血栓事件发生率:治疗期间实时观察记录血栓事件发生情况。

2.5.2 次要观察指标 1) 白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板数、血小板体积、血小板分布宽度等。2) 血小板功能:血小板黏附、聚集试验试验。3) 生活质量:按照卡诺夫斯基(karnofsky)患者健康状况评分标准对患者生活质量做出评价。

2.5.3 安全性指标 治疗前后生化全套、血、尿、便常规与心电图检查。

2.6 疗效评定

2.6.1 血凝与血小板检测 治疗前后凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原含量(FIB)、D-二聚体、血小板计数(PLT)变化情况。

2.6.2 血栓事件发生率 记录治疗期间血栓事件发生情况。

2.6.3 证候疗效标准 参照中华人民共和国卫生部药政局颁布的《中药新药临床研究指导原则》,依据积分法判定中医症状与体征(证候)疗效,积分值(率)=(疗前积分-疗后积分)/疗前积分×100%。痊愈:症状与体征积分值降低≥95%;显效:95%>症状积分值降低≥70%;有效:70%>症状积分值降低≥30%;无效:症状积分值降低不足 30%。

2.6.4 症状疗效标准 参照中华人民共和国卫生部药政局颁布的《中药新药临床研究指导原则》,拟

定症状疗效标准。痊愈:症状消失;显效:由 6 分减为 2 分;有效:由 6 分减为 4 分,或由 4 分减为 2 分;无效:症状无改变或减轻不明显。

2.6.5 生活质量疗效标准 参考 Glaxo 关于 KPS 评分疗效标准。

2.7 统计学方法 数据管理和统计分析结果由 SAS 6.12 软件产生。所有统计均采用双侧检验,当 P 值小于或等于 0.05 时,被认为所检验差别有统计学意义。在基线资料可比性分析中,2 组病例性别、民族等人口学特征的构成比较采用卡方检验;2 组病例年龄分布情况比较采用 t 检验(或 Wilcoxon 非参数检验),2 组病例的等级资料比较采用行平均得分法。在临床疗效评价中,采用 Ridit 分析临床缓解率;对各临床试验中心效应采用 MH χ^2 分析。安全性评价中,实验室检查数据比较采用 t 检验(或 Wilcoxon 非参数检验);不良事件的发生率比较采用 χ^2 检验或精确概率法(当理论频数小于五的单元数超过 20% 时),并给出不良事件清单。

3 方案评价与讨论

3.1 基于前期基础与临床研究设计方案 课题设计基于课题组基础研究及前期临床研究结果。新加良附方由高良姜、香附、三七、黄芪、穿山龙等药物组成,处方源于具有“温中祛寒,行气止痛”功效的良附丸。良附丸由高良姜、香附各等分组成,主治肝郁气滞、胃有寒凝之胃脘疼痛、胸闷胁满症状。该方在《百一选方》和《医说》中均有记载,其临床应用近千年历史。清朝谢元庆编撰的《良方集腋·气痹门》记载有:“治心口一点痛,乃胃脘有滞或有虫,多因恼怒及受寒而起,遂致终身为痰。俗云心头痛者非也。”^[15-16]课题组前期应用新加良附方治疗胃癌合并高凝状态,具有一定的临床疗效。胃癌合并高凝状态临床常见胃脘疼痛,遇寒加重,得温则舒,胃部

肿块,脘腹胀满,食欲减退,暖气或呕吐,形体消瘦,舌质发绀,脉象细涩等,病机当属“脾胃虚寒、气虚血瘀”。新加良附方散寒凝、行气滞、补气虚、行瘀血,具有“温胃散寒,疏肝理气,补气活血”之功效,可针对性治疗。基础研究显示新加良附方对人胃癌细胞(BGC-823)具有特异性抑制作用,可诱导胃癌细胞凋亡效应,并可以降低肿瘤组织中微血管密度^[17-22]。因此,在中医方证相应理论指导下,以前期初步临床实践为依据,从临床实践结合基础研究、从宏观观察到微观发现来研究新加良附方改善胃癌合并高凝状态临床研究具有重要学术价值和临床应用前景。前期的临床实践为课题设计提供了基础资料、创新思路以及样本测算依据等。

3.2 基于临床真实情况设计方案

随机对照试验是临床研究方法的金标准。一般分为解释性随机对照试验和实用性随机对照试验,其中解释性试验是在比较严格限制的理想条件下研究,强调内部真实性,评价干预的特异性功效。而实用性试验的条件控制相宽松,受试患者的治疗除了随机分配外,其他都基本模拟临床真实情况,强调结论的外部真实性^[23]。本项研究依据临床实际情况,采用了实用性中央随机的研究方法,设计基于临床实际情况来比较不同组间干预的总效果。中国中医科学院临床评价中心完成中央随机程序。

该课题首次利用中医药优势系统地针对胃癌合并高凝状态治疗,意在通过纠正存在于胃癌中的高凝状态,减低血栓事件发生率,改善晚期胃癌患者临床症状、提高生活质量。研究方案将中医理论与实验室指标结合,主要终点观察指标包括血凝检测相关项目、血小板计数、血栓事件的发生率以及症状与证候积分情况,从客观指标与生活质量两方面综合判断中医药治疗胃癌合并高凝状态的临床疗效,并基于目前无恶性肿瘤合并高凝状态的诊断标准的现状,积极探索临床实用的诊断标准。

3.3 方案设计充分遵循伦理学原则

方案设计遵循医学伦理学保护患者的基本原则,符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者权利和义务,研究者在病例入组时必须向受试者详细介绍临床试验,包括试验背景、性质与目的,适应证、禁忌证,治疗方法,可能的受益和风险、可供选用其他治疗方法。以便受试者充分了解临床试验,经充分考虑再签署“知情同意书”。受试者信息实行统一集中管理,便于及时处理临床试验相关事宜,如提醒及时复诊,避免失访。受试者随时可联系研究者,在出现病情变化时

能及时得到帮助,保证了临床试验过程的安全性、可操作性与顺利性。但对于受试者的一切信息,包括您的身份、医疗史、病情、体检及实验室检查结果等,都将在法律允许的范围内得到严格保密。同时告知患者参加研究的自愿性,患者有权在研究的任何阶段退出研究,并且退出研究不会受到任何惩罚或利益损失,医生将根据您的病情和患者至上的原则对您进行合理的治疗。

参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] 王婧, 侯丽, 田劭丹, 等. 新加良附方治疗胃癌临床理论探讨与基础研究证据[BE/OL]. 中国科技论文在线, 201402-72.
- [3] Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents; defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(14): 2137-2150.
- [4] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [5] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis [J]. Blood, 2002, 100: 3484-3488.
- [6] 胡豫, 王华芳. 肿瘤并发血栓形成机制及治疗 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(20): 1591-1593.
- [7] 王婧, 田劭丹, 陈信义. 胃癌中医证素探讨 [J]. 天津中医药, 2009, 26(5): 402-404.
- [8] 刘庆, 李忠, 田劭丹, 等. 167 例进展期胃癌中医证型研究分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(4): 273-276.
- [9] 董青, 侯丽, 田劭丹, 等. 胃癌高凝状态的发生机制及中医研究进展 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(3): 134-136.
- [10] 薛松, 朱成全, 肖烈钢. 加味四君固本汤对恶性肿瘤患者血液流变性和甲襞微循环的影响 [J]. 安徽中医学院学报, 2006, 25(5): 9-10.
- [11] 陈群, 徐志伟, 陆艳. 79 例肺癌患者瘀血舌象临床观察研究 [J]. 国医论坛, 2005, 20(3): 10-11.
- [12] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证中西医结合诊疗共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 839-845.
- [13] 中华人民共和国卫生部. WS 316-2010, 中华人民共和国卫生行业标准胃癌诊断标准 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2010.
- [14] American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual (seventh edition) [M]. New York: Springer, 2010: 117-126.
- [15] 王婧, 陈信义. 良附丸古今研究纵横 [J]. 北京中医药, 2009, 28(3): 236-239.
- [16] 王婧, 田劭丹, 陈信义. 中医药治疗中晚期胃癌进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 8(4): 596-600.
- [17] 庄严, 董青, 陈信义, 等. 新加良附药物血清体外抑制肿瘤细胞活性研究 [J]. 北京中医, 2007, 26(5): 208-210.
- [18] 庄严, 陈信义. 新加良附颗粒含药血清体外诱导人胃癌细胞凋亡研究 [J]. 中国试验方剂学, 2007, 13(8): 32-36.

(下接第 2187 页)

内,将疾病脏腑定位与药物归经结合起来,临床上一旦确定了疾病的脏腑定位,则该疾病所有辨证分型的治疗药物原则上都在相应脏腑归经的范围内进行选择^[7],可以增强临床用药的靶向性。

如何在中医辨证论治原则指导下选择最佳中药组成最佳方剂,是提高中医临床疗效的关键,也是很多医家探索的一个问题。如果疾病脏腑归经与药物归经一致,就像找到治疗的靶点,疗效一定会比没有明确脏腑归经的提高。

我们根据疾病脏腑归经与药物归经的一致性这个规律以辨证论治为组方原则,根据每种疾病脏腑归经,选取同功效归本经的药物。例如,水肿病按疾病归经归肾经,如辨证需用利水渗湿之品,在利水渗湿的 31 味药物中,归肾经 9 味,按疾病归经组方选取归肾经的利水药物就可以了,如需补气药则尽量选用归肾经补气之品如西洋参,这样选药组方更加精准。在此理论指导下,管竞环教授将其临床治疗慢性肾炎蛋白尿的经验方二半汤中药物,尽量选取性味相似的归肾经药物替换原方中非肾经药物组成一半汤,同样方法替换治疗肾衰的肾衰合剂药物组成归肾经的肾衰合剂,临床观察归经方均在不同程度上较原方疗效提高。笔者根据痛风病因病机脏腑归经以肝经为主兼脾肾功能失调的特点,将治疗痛风性关节炎的经方当归拈痛汤原方药物进行调整,除保留方中归肝、脾、肾经药物外,其余药物均替换成同功效或具有改善嘌呤代谢作用归肝经的药物,将此归经方作为治疗组而当归拈痛汤原方为对照组,观察 2 组治疗痛风性关节炎的临床疗效,结果显示治疗后 2 组总有效率、血尿酸下降程度有显著性统计学意义,治疗组优于对照组($P < 0.05$)^[9]。

4 内科疾病五脏分类的局限性

脏腑辨证体系虽然是内科疾病主要辨证方法,有利于疾病五脏定位归经选药组方,但并不能涵盖所有疾病辨证论治,一些临床复杂的疾病,如系统性红斑狼疮等,临床表现多种多样,可涉及到皮肤、血管、筋膜、五脏六腑等所有器官,很难以单纯脏腑定

位。其次我们临床统计归经多以第一归经为主,药物的疗效决定了归经的范围,药物治疗范围小者,可只归一经;治疗范围多者,可归几经。同样复杂的疾病可累及多个脏腑,临床用药不可能仅归一经,那么一方中各脏腑归经的分配如何量化值得探讨,而方中君臣佐使的药物归经比例也是一个复杂的问题。由此可见,疾病脏腑归经理论的发展需要量化的研究。

中医药要生存发展,必须将中医药特色理论客观化、精确化并能应用于临床,这样才能符合时代发展的要求,充分发挥中医药的作用和优势。我们提出内科疾病五脏分类的观点,就是希望能从中找到一些中医辨治更客观性的规律应用临床,当然这需要更进一步开展脏腑及药物归经的量化研究,有学者提出归经辨量论效是研究归经本质规律的基础^[10],这些疾病脏腑归经量化研究工程巨大,但是相信对归经理论的发展和临床应用意义深远,值得我们研究探讨。

参考文献

- [1] 张存悌,宋翠力.方药中教授论病机十九条及其运用规律[J].中医药学报,2001,19(4):303-304.
- [2] 王瑾,梁茂新.早期本草学“诸病通用药”对中药归经确定的影响[J].中医杂志,2012,53(8):635-638.
- [3] 吉阳,宋秀珍.“归经”理论渊源初探[J].吉林中医药,1999,19(1):2-3.
- [4] 李渡华,王洪博,于丽,等.中药归经学说与中医辨证的关系[J].中医杂志,2011,52(3):184-186.
- [5] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2008.
- [6] 吴勉华.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2012.
- [7] 马威,管竞环.中医内科疾病用药归经的分析与思考[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(3):209-210.
- [8] 陈仁铭,潘静,覃伟.中医内科肢体经络病证分类方法探讨[J].湖北中医药大学学报,2015,17(6):60-61.
- [9] 潘静,马威,管竞环.归经当归拈痛汤治疗痛风性关节炎[J].吉林中医药,2013,33(12):1240-1242.
- [10] 李渡华,支政,李渡斌,等.中医方药归经量化研究[J].中医杂志,2011,52(22):1895-1897.

(2016-07-26 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2183 页)

- [19] 董青,李春,陈信义,等.新加良附方对人移植性胃癌抑制效应研究[J].北京中医药大学学报(中医临床版),2008,15(1):14-16.
- [20] 侯丽,许晶,王婧,等.新加良附方联合 5-Fu 对荷人胃癌裸鼠血清 VEGF、bFGF 水平的影响[J].世界中医药,2014,9(12):1636-1639.
- [21] 许晶,侯丽,武苗,等.新加良附方联合 5-Fu 对裸鼠胃癌移植瘤

Bax/Bcl-2 表达的影响[J].世界中西医结合杂志,2013,8(7):675-678.

- [22] 宋延平,许晶,赵林涛,等.新加良附方联合 5-Fu 对裸鼠胃癌移植瘤凋亡抑制基因、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 表达的影响[J].国际中医中药杂志,2014,36(8):707-710.
- [23] 青雪梅,房繁恭,刘保延,等.实用性随机对照试验及其方法学特征思考[J].北京中医药大学学报,2008,31(1):14-18.

(2015-11-24 收稿 责任编辑:白桦)