

康艾注射液对乳腺癌组织中 PI3k/akt 通路和 CD、NK 细胞的影响

王红兵 蒲志忠 邓 彬 雷 霄

(重庆市开州区人民医院普外科, 重庆, 405400)

摘要 目的:观察康艾注射液在提高乳腺癌患者的临床疗效及其免疫力方面的机制,探讨其对 PI3k/akt 通路的影响。方法:选取 2016 年 1 月至 2017 年 9 月重庆市开州区人民医院收治的乳腺癌患者 90 例,采取随机数字表法分成对照组和观察组,各 45 例。2 组均给予乳腺癌相关的基础治疗和化疗,观察组在此基础上予以康艾注射液治疗,比较 2 组治疗的临床疗效、免疫指标、临床受益情况并分析对 PI3k/akt 通路的影响。结果:治疗后临床有效率观察组和对照组分别为 86.23%, 68.11%, 差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前 2 组免疫功能差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组免疫功能指标有提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但对照组无明显改变,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组临床受益情况(KPS 和体重变化的稳定率和改善情况)均明显比对照组优,差异有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前比较,2 组治疗后各时间节点的 PI3K、pAKT、bcl 水平均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 bax 水平则升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但是,各时间节点 PI3K/AKT 信号通路标志蛋白水平的变化趋势,对照组比观察组更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:康艾注射液可明显改善乳腺癌患者疗效,是通过提高其免疫水平来实现,其中与 PI3k/akt 通路的介导有密切关联。

关键词 康艾注射液;乳腺癌;PI3k/akt;信号通路;CD;NK 细胞;免疫系统;分子生物学

Effect of Kangai Injection on Expression of PI3k / akt in Breast Cancer Tissue and Its Effect on CD and NK Cells

Wang Hongbing, Pu Zhizhong, Deng Bin, Lei Xiao

(Department of General Surgery, People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China)

Abstract Objective: To observe the mechanism of Kangai injection in improving the clinical efficacy and immunity of breast cancer patients, and to explore its effect on PI3k / akt pathway. **Methods:** From January 2016 to September 2017, 90 patients with breast cancer who were received by our department were divided into control group and observation group by random number table method, with 45 patients in each group. The two groups of patients were given breast cancer-related basic treatment and chemotherapy, and the observation group was added Kangai injection treatment. The clinical efficacy, immune indicators, clinical benefit and of PI3k / akt pathway of two groups were analyzed. **Results:** 1) The clinical effective rates of the two groups were observation group 86.23% and control group 68.11% ($P < 0.05$); 2) immune function indicators of the two groups before treatment were not comparable ($P > 0.05$). 3) The clinical benefit (KPS and the stability and improvement of KPS) were observed in the observation group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of PI3K, pAKT and bcl in the two groups were decreased at all time points after treatment ($P < 0.05$), and the level of bax was increased ($P < 0.05$). However, the trend of marker protein concentration of PI3K / AKT signal pathway was significantly higher in the control group than in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Kangai injection can significantly improve the efficacy of breast cancer patients, which is achieved by improving its immune level. And it is closely associated with PI3k / akt pathway.

Key Words Kangai injection; Breast cancer; PI3k / akt; Signal pathway; CD; NK; Immune system; Molecular biology

中图分类号:R289.5;R730.2

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.026

随着人们生活节奏的加快和社会竞争的日益剧烈,生活和工作的巨大压力容易导致一些亚健康甚至是疾病的产生,其中女性的健康和生命质量日益受到关注,近年来最为明显也最广受关注的就是乳腺增生,其发病率高达 60%^[1]。乳腺增生不一定会有明显临床表现,最普遍的是乳房胀痛,尤其是月经

来前,容易受到忽视。乳腺增生未及时治疗容易进展为乳腺癌,乳腺癌近年来的发病年龄也越来越小,通常是采取手术切除的方式,虽然效果显著,但也确实严重影响患者的生活^[2]。中医学对乳腺癌并无明确的中医学病名,早在几千年前的传统古医学书籍《外科正宗》就明确指出,乳腺癌即乳癖,多为忧郁

郁结,转于肝、思重伤及脾,随后伤心,经络阻塞不同,随后聚集于核^[3]。因此,免疫力低下中,肝气郁结是乳腺癌发病中最关键的一个环节,同时,乳腺癌也是机体免疫力低下的重要信号。康艾注射液含有各种免疫活性成分,通过调节或提高机体免疫水平而对癌细胞有一定抑制或抵抗作用,且不良反应小^[4]。本研究采用康艾注射液对 90 例乳腺癌患者进行治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 9 月收入我科的乳腺癌患者 90 例,男女患者各 45 例,年龄 42~74 岁,平均年龄(45.2±7.1)岁,住院时间 8~13 d,平均住院时间(10.0±2.0)d。以随机数字表法分为对照组和观察组,各 45 例。2 组在性别、年龄、疾病时长、乳腺癌癌肿分型、癌细胞转移情况以及受教育程度等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究是否经伦理委员会批准(伦理批件号 2938294DW)

表 1 2 组一般情况比较

组别	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,d)
观察组($n=45$)	22/23	45.3±4.1	11.0±1.9
对照组($n=45$)	23/22	46.6±3.8	10.9±2.0
χ^2/t	4.78	43.16	3.22
P	0.086	0.345	0.235

1.2 诊断标准 西医的诊断标准:1)采用《中国常见恶性肿瘤诊治规范》以及欧洲临床肿瘤协会年会(EsMO)中提出的关于乳腺癌的诊疗标准^[5-6];2)行病理检查确定为乳腺癌者;3)Kanoarfly 评分超过 60 分。中医诊断标准:参照《中医乳腺癌诊断学》中乳腺癌肝郁气滞型中的相关证候标准^[7]。

1.3 纳入标准 1)符合 1.2 诊断标准者;2)年龄 40~55 岁;3)在本研究前的 1 个月内没有采用过与本病相关的治疗,比如紫杉醇化疗、手术根除治疗等措施,并无大手术经历;4)所有入选患者及家属均知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)严重心、肝、肾脏功能异常者;2)血小板计数 $<10\times10^9/L$ 者;3)伴有严重感染者或治疗过程中有严重不良反应出现;4)妊娠期、哺乳期妇女;5)精神障碍或语言沟通不畅者;6)中药不耐受者或药物过敏。

1.5 脱落与剔除标准 1)在研究期间使用治疗方案以外药物者;2)在治疗过程中因故中途退出或随访中自然脱落者;3)不配合本研究的干预治疗措施,影响研究进行者;4)在研究过程中出现严重不良反

应或并发症者。

1.6 治疗方法 2 组均给予乳腺癌相关的基础治疗和化疗:补液、营养支持、纠正电解质紊乱、白蛋白及止痛等对症治疗等,此外予以化疗:紫杉醇(哈尔滨博通药业有限公司,国药准字 H20067522)150 mg/m²和顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20023460)40 mg/m²各加入到 5% 葡萄糖注射液 250 mL,静脉滴注。观察组在对照组基础上加用康艾注射液(由北南康艾抗癌制药有限股份公司,生产批号: H17384190)50 mL,规格:10 mL/支,主要组成:人参、黄芪和苦参素等。该注射液需加入到 0.9% 氯化钠注射液 500 mL 进行静脉滴注,1 次/d,在化疗后静脉滴注,共治疗 14 d。

1.7 观察指标

1.7.1 免疫功能综合评价 免疫功能的检查我们采取查 CD3⁺(总 T 淋巴细胞)、CD4⁺(辅助 T 淋巴细胞)、CD8⁺(抑制/细胞毒 T 淋巴细胞)和自然杀伤(NK)细胞,具体方法:由专门培训过的技术人员,采取由江苏常州医疗公司提供的专业试剂盒,以及流式细胞仪测定^[8]。注意先抽取患者清晨空腹的手肘静脉血 15 mL,在室温凝固之后,以 3 500 r/min 离心 20 min,再用相关仪器测定。

1.7.2 乳腺癌组织中磷脂酰肌醇-3 激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路标志性蛋白测定 将术后的乳腺癌组织标本通过采取 DAB 方法,提取癌组织的蛋白液,测定其他水平后以 100 μL 蛋白液中加入 25 μL 的上样缓冲液,置于 100 ℃ 的蛋白中变性,然后提取上量,120 V,50 mA,1.5 h,电泳后,用 4% 浓缩胶进行 1 次 12% 分离后提取凝胶,转印聚偏氟乙烯(PVDF)膜,遵循胶在负极,膜在正极的原则,50 V,100 mA,2 h,用磷酸盐缓冲液(TBS)洗脱 15 min,共 3 次,分别加入 5% 脱脂奶粉按 1:1 000 稀释的抗 PI3K、p-Akt、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、细胞凋亡促进基因(Bax)和 β-actin 抗体(1:1 000),4 ℃ 孵育过夜,TBS 再如上述所为,加入碱性磷酸酶标记山羊抗兔 IgG(1:2 000)室温 2 h,重复操作 TBS 洗脱。图片处理,由美国 BDIENG-DEIGN 公司提供的 Model BDE-DENGJ 200 进行处理。

注:治疗前为 T0,治疗后 5 d、8 d、10 d 及 14 d 分别为:T1、T2、T3 及 T4。

1.8 疗效判定标准 全面的疗效判定标准需参照由视觉模拟评分法(VAS)进行评价的止痛效果标准,即评价治疗前后疼痛缓解情况^[9]:癌痛痊愈:乳

表 2 2 组癌痛止痛效果比较

组别	癌痛痊愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	有效率(%)
观察组(<i>n</i> = 45)	9	14	15	7	86.23
对照组(<i>n</i> = 45)	8	10	12	15	68.11
χ^2					4.28
<i>P</i>					0.022

表 3 2 组免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK
对照组(<i>n</i> = 45)					
治疗前	62.0 ± 8.71	62.4 ± 7.11	25.3 ± 4.13	1.1 ± 0.13	21.1 ± 7.83
治疗后	62.3 ± 6.72 [*]	61.3 ± 7.11 [*]	24.3 ± 6.22 [*]	1.4 ± 1.01 [*]	21.3 ± 6.11 [*]
观察组(<i>n</i> = 45)					
治疗前	62.0 ± 6.52	62.2 ± 7.31	25.3 ± 8.22	1.3 ± 0.13	22.1 ± 7.11
治疗后	65.9 ± 7.52 ^{*△}	66.2 ± 4.41 ^{*△}	28.7 ± 7.22 ^{*△}	2.1 ± 0.82 ^{*△}	24.1 ± 8.11 ^{*△}

注:与本组治疗前比较,^{*}*P* < 0.05;与对照组治疗后比较,[△]*P* < 0.05

腺癌肿的癌痛完全消失,VAS 评定为完全缓解(CR),大小便、睡觉、饮食等生活均正常;有效:疼痛程度较前有较大程度的缓解,VAS 评定为部分缓解(PR),大小便、睡觉、饮食等生活均有明显好转;显效:VAS 评分定位轻度缓解(MR),癌肿的癌痛稍有减轻但减轻程度不明显,大小便、睡觉、饮食等生活均仅是稍微改善;无效:乳腺癌癌痛一点也未改善甚至较前加重,VAS 评分定无效(NR),大小便、睡觉、饮食等生活均无改善甚至加重^[10]。

1.9 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计软件分析本研究的数据,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数采用 *t* 检验,等级资料进行秩和检验,计数资料进行 χ^2 检验,以 *P* < 0.0 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效(癌痛止痛效果)比较 治疗后 2 组临床有效率观察组和对照组分别为 86.23%,68.11%,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.2 2 组免疫功能比较 治疗前 2 组免疫功能比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后观察组免疫功能指标提高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),但对照组无明显改变,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

2.3 2 组临床受益情况比较 观察组临床受益情况(KPS 和体重变化的稳定率和改善情况)均明显比对照组优,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4、表 5。

2.4 2 组 PI3K/AKT 信号通路标志性蛋白比较

与治疗前比较,2 组治疗后各时间 PI3K、pAKT、bcl 水平均下降(*P* < 0.05),而 bax 水平则升高(*P* < 0.05),各时间 PI3K/AKT 信号通路标志性蛋白变化对照组比观察组更明显,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见图 1 及表 6。

表 4 2 组 KPS 评分比较

组别	改善(例)	稳定(例)	降低(例)	稳定率(%)
观察组(<i>n</i> = 45)	10	27	7	62.11
对照组(<i>n</i> = 45)	13	20	22	44.12
χ^2				4.11
<i>P</i>				0.035

表 5 2 组体重比较

组别	改善(例)	稳定(例)	降低(例)	稳定率(%)
观察组(<i>n</i> = 45)	12	24	8	64.11
对照组(<i>n</i> = 45)	11	20	12	48.11
χ^2				4.22
<i>P</i>				0.045

表 6 2 组 PI3K/AKT 信号通路各标志性蛋白比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PI3K	pAKT	Bcl-2	Bax
观察组(<i>n</i> = 45)				
T0	33.1 ± 3.1	31.2 ± 2.2	5.2 ± 4.2	4.1 ± 3.1
T1	28.2 ± 2.2 ^{*△}	25.1 ± 2.4 ^{*△}	11.1 ± 4.1 ^{*△}	6.1 ± 3.1 ^{*△}
T2	24.1 ± 2.1 ^{*△}	19.1 ± 2.1 ^{*△}	16.1 ± 5.3 ^{*△}	8.2 ± 3.1 ^{*△}
T3	19.2 ± 1.1 ^{*△}	13.2 ± 1.1 ^{*△}	21.3 ± 7.6 ^{*△}	11.1 ± 5.2 ^{*△}
T4	14.1 ± 1.1 ^{*△}	10.1 ± 0.2 ^{*△}	30.1 ± 9.2 ^{*△}	15.2 ± 7.4 ^{*△}
对照组(<i>n</i> = 45)				
T0	32.1 ± 3.2	31.2 ± 2.2	5.2 ± 4.1	4.1 ± 3.2
T1	25.1 ± 2.1 [*]	20.4 ± 1.4 [*]	16.4 ± 5.1 [*]	9.1 ± 3.9 [*]
T2	21.1 ± 1.1 [*]	16.1 ± 1.3 [*]	20.1 ± 7.1 [*]	15.9 ± 5.9 [*]
T3	13.4 ± 1.1 [*]	10.5 ± 1.6 [*]	27.3 ± 8.2 [*]	19.1 ± 5.1 [*]
T4	8.2 ± 1.2 [*]	6.1 ± 0.5 [*]	35.2 ± 10.1 [*]	22.1 ± 7.7 [*]

注:与本组 T0 比较,^{*}*P* < 0.05;与对照组同时间比较,[△]*P* < 0.05

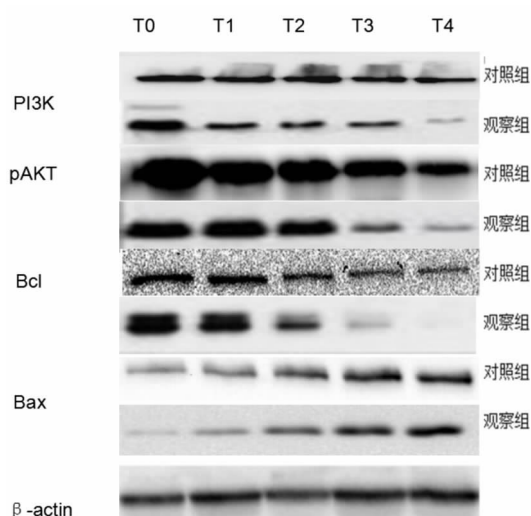


图 1 2 组乳腺癌组织中 PI3K/AKT 信号通路各标志蛋白水平

3 讨论

乳腺癌在当今竞争日益剧烈、生活压力越来越大的社会中,发病率与日俱增,常是由容易受到忽视的乳腺小叶增生或者囊性纤维化逐步演变和发展而来,到发现乳腺癌的时候,已经是不可治疗之时,多数采取乳腺切除,这对女性患者,尤其是仍有生育要求的年轻女性患者而言,无疑是沉痛打击。因此,近年来,研究中致力于探索一种不良反应小但有一定抑制癌细胞作用的药物,以期为乳腺癌患者带来福音,人们发现中成药可以满足以要求。本研究探索的康艾注射液,其方剂包括:黄芪、人参、苦参素。虽然其成分只有 3 种,但这 3 种中药是通过生化仪器提取出来的药液,有研究发现,其药液提取物有一定抗癌作用,但对于其机制,目前仍不明确,总体功效为增强机体免疫功能,益气复脉^[11]。现代药理研究表明,人参对补充人体的元气,恢复精力,大有裨益,生津止渴,补肾益脾,可对神经系统产生一定兴奋作用,从而抑制肿瘤发展^[12]。黄芪和人参对自然杀伤(NK)细胞有一定刺激作用,此外,能够增强巨噬细胞的作用,强化其吞噬及杀伤作用,对骨髓的代谢有一定促进和激发,可间接刺激白细胞生成,提高免疫力和抗癌能力,若与化疗药同时使用,可以扬长避短,缓解化疗药降白细胞的不良反应,从而降低化疗药物的不良反应^[13]。苦参具有碱性的作用,清肺热除肝火,对机体的免疫功能具有一定调节作用,从而抑制癌细胞。因此,康艾注射液对乳腺癌患者的免疫功能有一定的提高作用,同时有一定抑制癌细胞的抗癌作用。

PI3K/Akt 信号转导通路是抵抗细胞凋亡的,它

对其下游的凋亡蛋白产生一定作用,并对细胞周期调节蛋白有一定介导作用,激发其效应,对细胞的凋亡、抑制增殖、细胞的恶变和细胞泡泡膜的转变有一定介导作用,故该信号转导通路是目前研究恶性肿瘤的重点。本研究采取该通路研究乳腺癌,大有裨益^[14]。T 淋巴细胞及其亚群等相关指标的水平是反映人体自身免疫力的最好的血清学指标,T 细胞是机体最大免疫细胞亚群之一,其对维持体内内环境的稳定作用显著^[15]。NK 细胞可抗肿瘤,对肿瘤细胞直接损伤,此外可诱导白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素(IL-6)、白细胞介素(IL-10)和肿瘤坏死因子 TNF- α 的产生,进而增加 T 淋巴细胞活性,故本研究对白细胞介素、肿瘤坏死因子等炎症反应指标,以及免疫指标进行探讨,探索康艾注射液对乳腺癌患者的免疫相关疗效^[16]。

本研究发现,其临床疗效显著,对癌痛有一定缓解作用,提高患者生命质量,探索其作用是通过提高患者机体的免疫因子而实现。此外,本研究还发现,采用康艾注射液治疗,或对 PI3k/akt 信号转导通路有一定作用,并通过改变通路的作用起到抗癌效果。

由于本研究研究时间较短,纳入例数也不够多,仍不具有很强说服力,希望未来能通过大鼠实验,验证康艾注射液在 PI3k/akt 通路上的抗癌机制,以期临床提供帮助,进一步提高乳腺癌或者其他恶性肿瘤患者的生命质量和免疫力。

参考文献

- [1] Zhang M, Teng XD, Guo XX, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of mucinous breast carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(2): 265-269.
- [2] 李福鑫. 扶正疏肝消瘤方对乳腺癌术后放疗患者复发转移和生存质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7): 342-345.
- [3] 石书芳. 陈熠运用调神解郁法治乳腺癌术后临床分析[J]. 四川中医, 2013, 31(8): 12-14.
- [4] 朱永军, 马文辉. 中药治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿的临床效果观察[J]. 中国医药, 2016, 11(10): 1502-1504.
- [5] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 2 版. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社. 1999: 16-21, 10-15.
- [6] Skotnicki P, Sas-Korczynska B, Strzepek L, et al. Pure and Mixed Mucinous Carcinoma of the Breast: A Comparison of Clinical Outcomes and Treatment Results[J]. Breast J, 2016, 22(5): 529-534.
- [7] 杜坤一, 葛会泉, 郑洪敏, 等. 中医药治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制研究概况[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(3): 147-148.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 26.
- [9] 涂建国. 康艾注射液联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(17): 56-57.

(下接第 1163 页)

参考文献

- [1] Morbach C, Wagner M, Güntner S, et al. Heart failure in patients with coronary heart disease: Prevalence, characteristics and guideline implementation-Results from the German EuroAspire IV cohort[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 108.
- [2] 黄劲增. 生脉注射液联合丹参多酚酸盐注射液治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效分析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(13): 16-18.
- [3] 张东阳, 白小涓, 韩璐璐, 等. 老年心力衰竭早期阶段患者血小板参数与肾功能评价的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(7): 725-730.
- [4] 仇晓敏, 胡晓晨, 蒲建芬, 等. 冠心病心力衰竭患者 QRS 波时限与血浆 Hcy 的相关性分析[J]. 中华全科医学, 2016, 14(7): 1134-1137.
- [5] 谢中华, 方大楼, 刘清文, 等. 美托洛尔单用和联合通心络治疗冠心病心力衰竭疗效比较[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(7): 107-108.
- [6] 朱小莉, 周云, 王晓峰, 等. 芪苈强心胶囊对冠心病合并心力衰竭患者血清脑钠肽及心功能的影响[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2017, 14(2): 42-44.
- [7] Simmons MA, Brueckner M. The genetics of congenital heart disease ... understanding and improving long-term outcomes in congenital heart disease: a review for the general cardiologist and primary care physician[J]. Curr Opin Pediatr, 2017, 29(5): 520-528.
- [8] 阿吉木·吾布力哈斯木, 阿吉古力·巴吾东, 曲曼古丽·亚逊, 等. 益心舒胶囊联合坎地沙坦治疗冠心病并慢性心力衰竭患者的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(4): 77-80.
- [9] 胡英, 王伟. 阿托伐他汀对冠心病合并心力衰竭患者心功能与预后的影响[J]. 医学综述, 2017, 23(10): 2062-2065.
- [10] 褚美琴, 俞学铭, 许慧芬. 不同剂量阿托伐他汀治疗冠状动脉粥

样硬化性心脏病慢性心力衰竭疗效分析[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(8): 139-141.

- [11] 刘晓玲, 张爱军, 李洋, 等. 自拟养胃护心汤对慢性心力衰竭患者症状缓解期食欲减退的疗效观察[J]. 世界中医药, 2017, 12(8): 1852-1854.
- [12] 石立鹏, 周爱民, 杜旭勤, 等. 真武汤合血府逐瘀汤对冠心病心力衰竭患者心功能及血浆 NT-proBNP 的影响[J]. 中国中医急症, 2017, 26(1): 15-18.
- [13] 贾宏育. 益气温阳活血利水中药治疗冠心病心力衰竭的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(7): 190-191.
- [14] 李栋. 益气通脉汤治疗冠心病心力衰竭的疗效及对 N 端脑钠肽前体的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(3): 15-16.
- [15] 单翠平. 益气通脉汤对冠心病心力衰竭患者心功能及 N 端脑钠肽前体的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(24): 1-2.
- [16] 郭海龙, 李瑞环, 金川. 自拟益气通脉汤在冠心病心力衰竭治疗的效果分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2016, 22(z2): 90-91.
- [17] 《基层医院心力衰竭临床诊疗中 B 型利钠肽和 N 末端 B 型利钠肽原的应用中国专家建议》专家组. 基层医院心力衰竭临床诊疗中 B 型利钠肽和 N 末端 B 型利钠肽原的应用中国专家建议[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(3): 169-173.
- [18] 刘鹏, 高学良, 原建华, 等. 心脉隆治疗冠心病心力衰竭的临床疗效及对血浆高敏 C 反应蛋白和 N 末端 B 型脑钠肽前体的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(5): 502-505.
- [19] 林营, 陈智, 陈苗苗. 益气通脉汤对冠心病心力衰竭患者心功能及 N 端脑钠肽前体的影响[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(3): 488-490.

(2017-09-21 收稿 责任编辑: 张雄杰)

(上接第 1159 页)

- [10] 杨钊, 张燕, 朱韵洁, 等. UPLC-MS/MS 测定康艾注射液中 5 种主要成分含量[J]. 中国药学杂志, 2011, 46(4): 297-299.
- [11] 张梅春, 赵子文, 曾军, 等. 康艾注射液辅助化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 VEGF 表达的干预作用[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(5): 545-547.
- [12] 高靓, 郑晓辉, 赵振营, 等. 卡培他滨或表柔比星联合多西他赛治疗转移性乳腺癌的疗效与安全性 Meta 分析[J]. 中国药业, 2015, 24(1): 11-15.
- [13] 王红勇, 贾晓晶, 陈玉丙, 等. 康艾注射液联合三维适形放疗治

疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(17): 3788-3789.

- [14] 安爱军, 安广文, 吴亚丛. 康艾注射液联合化疗治疗中晚期恶性肿瘤 40 例临床观察[J]. 解放军医药杂志, 2012, 24(9): 42-45.
- [15] Kashiwagi S, Onoda N, Asano Y, et al. Clinical significance of the subclassification of 71 cases mucinous breast carcinoma[J]. Springerplus, 2013, 2: 481.
- [16] 蒋立峰, 刘延庆. 中医药治疗化疗致骨髓抑制的研究评述[J]. 中医学报, 2011, 26(5): 526-529.

(2017-10-25 收稿 责任编辑: 张雄杰)