

小柴胡汤辅助化疗对乳腺癌免疫功能及生命质量的影响

杜家豪 金 军 吴衍伟

(广州中医药大学附属广东中西医结合医院肿瘤科,佛山,528200)

摘要 目的:评价小柴胡汤辅助化疗对乳腺癌患者的疗效,同时观察其对免疫功能的影响。方法:选取2013年02月至2016年11月广州中医药大学附属广东中西医结合医院收治的乳腺癌晚期患者60例纳入研究,根据治疗方法分为对照组和观察组,其中对照组患者32例接受单纯静脉药物化疗,观察组患者28例接受静脉化疗药物治疗的同时口服小柴胡汤加减,治疗周期均为3个月,比较治疗前后2组患者生命质量评分、临床症状改善率、广谱肿瘤标志物(CEA、CA153、CA125)含量、免疫指标变化($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、IgG、IgA、IgM)以及不良反应发生率的变化。结果:1)2组患者治疗后生命质量评分均有所提升,其中观察组优于对照组($P < 0.05$);2)观察组临床总有效率60.71%,与对照组31.25%比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);3)2组患者治疗后CEA、CA153、CA125浓度均明显下降,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组优于对照组($P < 0.05$);4)治疗后观察组外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、IgG、IgA、IgM水平均高于对照组, $CD8^+$ 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);5)2组不良反应均以恶心呕吐、头痛头晕、肾损害、白细胞下降、脱发及心脏毒性为主,其中观察组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:小柴胡汤可通过增强乳腺癌患者的免疫能力而提高临床疗效,优化生命质量。

关键词 乳腺癌;化疗;小柴胡汤;临床疗效;生命质量;肿瘤标志物;免疫指标;不良反应

Effect of Xiaochaihu Decoction Combined with Chemotherapy on Immune Function and Quality of Life of Breast Cancer

Du Jiahao, Jin Jun, Wu Yanwei

(Oncology Department, Guangdong Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital

Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan 528200, China)

Abstract Objective: To evaluate the effect of Xiaochaihu Decoction combined with chemotherapy on breast cancer and to observe its effects on immune function. **Methods:** A total of 60 cases with advanced breast cancer were included in the study. The patients were divided into control group and observation group. 32 cases in control group received intravenous chemotherapy, and 28 cases in the observation group received intravenous chemotherapy drug treatment and oral administration of Xiaochaihu Decoction. The treatment period was 3 months. Symptoms in two groups before and after treatment, the scores of quality of life, improvement rate of tumor markers (CEA, CA153, CA125), the content changes of immune indexes ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, IgG, IgA, IgM) change rate and adverse reaction were compared. **Results:** Quality of life scores improved in the two groups of patients after treatment, and the observation group was better than the control group ($P < 0.05$); the total efficiency of observation group was 60.71%, and had significant difference when compared with 31.25% in the control group ($P < 0.05$); after treatment, CEA, CA153, CA125 concentrations of two groups were significantly decreased, and there was statistically significant ($P < 0.05$) compared with before treatment. The observation group was better than the control group ($P < 0.05$); after treatment, peripheral blood $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, IgG, IgA and IgM levels of the observation group were higher than the control group, and $CD8^+$ level was lower than the control group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$); The adverse reactions were nausea and vomiting, headache and dizziness, renal damage, leukopenia, alopecia and cardiac toxicity, and the adverse reaction rate of the observation group was lower than in the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xiaochaihu Decoction can improve the clinical curative effect and optimize the quality of life by enhancing the immune ability of the breast cancer patients.

Key Words Breast cancer; Chemotherapy; Xiaochaihu Decoction; Clinical efficacy; Quality of life; Tumor markers; Immune index; Adverse reaction

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.035

乳腺癌是乳腺导管上皮产生恶性病变导致的,是女性常见恶性肿瘤之一,发病率有逐年上调的趋势^[1]。目前静脉化疗药物仍是治疗癌症的主要措施,其在发挥抗癌效应的同时以对正常组织脏器产生一定的损害,部分患者因无法忍受化疗药物带来的毒副效应而放弃治疗,更甚至因免疫能力受抑制而死于继发性感染,故探寻新的抗癌用药方案具有重要临床意义。近年来,中草药以其抗癌作用明显、不良反应少而被诸多医学工作者使用及纳入研究。小柴胡汤首载于张仲景的《伤寒论》,是治疗少阳病的经典名方,现代药理学研究发现该汤方具有明显的消炎、调节免疫的作用,故越来越多^[2-4]的医学工作者推荐其用于抗癌辅助治疗,本团队亦多年临床研究亦证实小柴胡有理想的抗癌辅助疗效,但其作用机制目前尚未明了。2015年St. Gallen国际乳腺癌会议及ASCO会议总结认为提高机体免疫是目前治疗乳腺癌的有效方法之一,于是我们设想小柴胡汤辅助抗癌效应是否与介导机体的免疫能力有关?为了进一步证实我们进行一系列研究,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年02月至2016年11月广州中医药大学附属广东中西医结合医院收治的乳腺癌晚期患者60例纳入研究,根据患者是否服用小柴胡汤分成对照组和观察组,观察组患者28例,年龄31~65岁,平均年龄 (47.28 ± 2.19) 岁,病程2.5~7个月,平均病程 (4.22 ± 1.09) 个月,淋巴转移8例,骨转移11例,软组织转移2例,肝转移2例,无转移5例;病理类型:导管浸润癌13例,小叶浸润癌8例,黏液癌3例,其他4例;对照组32例,年龄32~68岁,平均年龄 (49.11 ± 2.33) 岁,病程2~8.5个月,平均病程 (4.29 ± 1.23) 个月,淋巴转移7例,骨转移12例,软组织转移3例,肝转移2例,肺转移1例,无转移7例;病理类型:导管浸润癌14例,小叶浸润癌10例,黏液癌2例,管状癌1例,其他5例。2组患者在年龄、病程、转移灶位置、病理类型等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照中国抗癌协会于2016年颁布的《乳腺癌诊治指南与规范》中的诊断标准^[5]。

1.3 纳入标准 1)符合乳腺癌诊断标准者;2)原发性乳腺癌;3)经病理学检查明确分期及类型者;4)首次接受治疗者。

1.4 排除标准 1)合并心、脑、肾等重要脏器病变

者;2)存在免疫系统疾病者;3)合并严重感染者。

1.5 脱落与剔除标准 1)依从性差者;2)无法完成整个疗程者;3)对中药过敏者。

1.6 治疗方法 2组患者均接受静脉药物化疗治疗,具体如下:环磷酰胺(南京臣功制药股份有限公司,国药准字H20093641)0.5 g/m²,治疗第1天及第8天进行静脉滴注;吡柔比星(海正辉瑞制药有限公司生产,药准字H20045983)50 mg/m²,治疗第1天进行静脉滴注;5-氟尿嘧啶(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20020687),治疗第1天及第8天进行静脉滴注。连续治疗2个疗程,1个疗程21 d。观察组在上述治疗方案基础上加用小柴胡汤,详方如下:柴胡12 g、泽泻12 g、黄芩12 g、白术15 g、茯苓15 g、党参15 g、桂枝12 g、大枣9 g、甘草6 g。浓煎100 mL早晚温服用,2次/d,1剂/d。

1.7 观察指标

1.7.1 生命质量调查表 采用SF-36生命质量调查表对患者的一般健康状况、生理功能、躯体疼痛、情感职能、社会职能、精神状况、精力、生理职能8个方面进行评分,每个维度0~100分,得分越高提示患者健康状态越好,反正则愈差。

1.7.2 广谱肿瘤标志物的含量变化 采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)法对患者治疗前后CEA、CA153、CA125指标的浓度进行检测,抽血前日嘱患者22:00禁食,次日清晨抽取肘静脉血2 mL,4℃5 000 r/min离心10 min去上清液,用相应的试剂盒进行浓度检测,检查过程严格按照说明书进行。

1.7.3 免疫指标变化 与1.7.2相同方法抽取患者治疗前后肘静脉血2 mL,利用流式细胞仪对样本的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺细胞比例进行测定。利用免疫透射比浊法对患者IgG、IgA、IgM含量进行检测,所有检测结果严格按照说明书进行。

1.7.4 不良反应 对患者化疗常见的不良反应,如恶心呕吐、脱发、骨髓抑制等现象进行观察记录。

1.8 疗效判定标准 参考WTO颁布的实体瘤评价标准,具体如下:完全缓解(CR):机体可测量视病灶完全消失;部分缓解(PR):可测量视病灶直径减少超过原先的1/2以上;稳定(SD):可测量视病灶直径减少不及原先的1/2,但>1/5,且未出现新发病灶;进展(PD):原先病灶扩大或出现新发病灶。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对所有数据进行处理分析,使用 $(\bar{x} \pm s)$ 对计量资料进行表示,计数资料的组间比较则使用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组生命质量评分比较 2 组患者治疗后生命质量评分均有所提升,其中观察组优于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组治疗前后肿瘤标志物浓度比较 2 组患者治疗后 CEA、CA153、CA125 浓度均明显下降,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组优于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后免疫指标的变化 治疗后观察组外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgA、IgM 水平均高于对照组,CD8⁺ 及低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 2 组不良反应发生情况比较 2 组不良反应均以恶心呕吐、头痛头晕、肾损害、白细胞下降、脱发及心脏毒性为主,其中观察组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 2 组治疗前后生命质量评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	一般健康状况	生理功能	躯体疼痛	情感职能	社会职能	精神状况	精力	生理职能
对照组($n=32$)								
治疗前	72.21 ± 1.53	69.35 ± 11.21	75.28 ± 1.11	70.24 ± 9.18	72.19 ± 2.91	61.88 ± 5.29	72.39 ± 7.19	72.16 ± 7.29
治疗后	87.54 ± 2.11 *	79.48 ± 13.55 *	85.28 ± 2.01 *	82.19 ± 10.02 *	82.18 ± 3.01 *	72.89 ± 8.19 *	88.21 ± 6.29 *	85.27 ± 4.38 *
观察组($n=28$)								
治疗前	73.88 ± 1.48	70.16 ± 11.33	76.01 ± 0.98	71.21 ± 8.79	71.98 ± 2.89	62.01 ± 6.11	71.29 ± 8.02	72.28 ± 8.01
治疗后	94.31 ± 2.23 *△	84.45 ± 13.64 *△	92.19 ± 4.21 *△	90.11 ± 6.78 *△	89.19 ± 6.29 *△	82.89 ± 9.12 *△	92.02 ± 7.12 *△	92.12 ± 4.98 *△

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与观察组比较,△ $P < 0.05$

表 2 2 组治疗前后肿瘤标志物浓度比较($\bar{x} \pm s$,U/mL)

组别	CEA	CA153	CA125
对照组($n=32$)			
治疗前	71.15 ± 6.25	54.29 ± 4.93	154.12 ± 12.93
治疗后	41.27 ± 4.38 *	31.24 ± 3.28 *	58.19 ± 5.12 *
观察组($n=28$)			
治疗前	72.01 ± 6.33	54.22 ± 5.01	157.22 ± 11.29
治疗后	25.16 ± 3.77 *△	22.18 ± 2.01 *△	25.14 ± 4.12 *△

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与观察组比较,△ $P < 0.05$

表 3 2 组治疗前后免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
对照组($n=32$)							
治疗前	56.23 ± 6.12	33.52 ± 7.21	40.28 ± 2.18	1.02 ± 0.35	9.23 ± 0.78	1.18 ± 0.32	2.12 ± 0.98
治疗后	61.24 ± 7.12 *	39.37 ± 6.98 *	26.14 ± 1.92	1.15 ± 0.55 *	12.12 ± 0.48 *	2.97 ± 0.21 *	3.21 ± 0.68 *
观察组($n=28$)							
治疗前	57.01 ± 5.92	32.95 ± 7.98	41.01 ± 2.03	1.03 ± 0.29	9.19 ± 0.81	1.16 ± 0.41	2.09 ± 0.88
治疗后	68.26 ± 9.12 *△	45.11 ± 7.89 *△	20.19 ± 0.88	1.58 ± 0.68 *△	14.12 ± 0.21 *△	3.38 ± 0.08 *△	4.71 ± 0.08 *△

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与观察组比较,△ $P < 0.05$

表 4 2 组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	恶心呕吐	头痛头晕	肾损害	白细胞下降	脱发	心脏毒性
对照组($n=32$)	23(71.86)	5(15.6)	5(15.6)	22(68.75)	19(59.38)	3(9.38)
观察组($n=28$)	9(32.14)	2(7.17)	1(3.57)	12(42.86)	10(35.71)	2(7.17)
χ^2	4.24	3.91	1.92	2.36	4.11	2.52
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 5 2 组临床疗效比较比较[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效率
对照组($n=32$)	0(0)	4(12.5)	6(19.75)	22(68.75)	10(31.25)
观察组($n=28$)	0(0)	9(32.14)	8(28.57)	11(39.29)	17(60.71)
χ^2					5.12
P					<0.05

2.5 2 组临床有效率比较 观察组临床总有效率 60.71%,与对照组 31.25% 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

在女性各类恶性肿瘤中乳腺癌的发病率常年居高不下,多数乳腺癌晚期患者已发生病灶转移,故姑息治疗是其首要选择治疗方法^[6-7]。静脉途径化疗药物的治疗可降低乳腺及其转移灶癌细胞的活性,抑制其进一步侵袭转移,临床不乏化疗有效控制乳腺癌的报道。但亦有大量的临床研究显示化疗药物在灭活癌细胞活性的同时可通过血液循环到达其他正常组织或脏器,对其亦产生了一定的毒副效应,有研究^[8-9]显示抗癌药物的诸多不良反应中血液毒性及免疫抑制发生率最高,因此不少学者^[10-11]认为提升患者的免疫能力可能是提升疗效的同时减少不良反应发生率的有效措施。

乳腺癌属于中医学“乳岩”“乳石痈”等范畴,中医整体观认为乳腺癌的病机与情志息息相关^[12],南宋医学家陈自明在其《妇人大全良方》中描述:“此病属肝脾郁怒,气血亏损”;明代医家陈实功在其名著《外科正宗》曰:“又忧郁伤肝,思虑伤脾,积想在心,所愿不得志者,致经络痞涩,聚结成核”,故疏肝解郁是治疗关键。中医理论认为“女子以肝为本”,乳腺癌患者受疾病困扰,加之对死亡的恐惧等多重精神打击,肝失条达,气滞血瘀,进一步恶化乳腺癌细胞急剧,病情加重。有研究显示^[13-14]乳腺癌的中医证型以肝郁脾虚型和肝郁气滞型为高发,而治疗抑郁症应从肝胆出发,可见疏肝理气是治疗乳腺癌的基本大法。小柴胡汤首载于张仲景的《伤寒论》,是和解少阳第一方,主要治疗肝胆等系统疾患,方中柴胡苦平,可疏泄郁滞之气为君药;黄芩苦寒,清泄邪热为臣药;柴胡升散之性得黄芩而降泄,二药合用是舒达经气,清热透邪的基本框架。白术及茯苓可健脾益气,党参、大枣益气健脾,扶正气以御邪,正气旺盛则邪无内向之机;加半夏及生姜以和辛开散邪开郁滞。诸药合用以和解肝胆少阳之气,枢机得利,病症得解,故利用小柴胡汤乃治疗乳腺癌之良策^[15-17]。本研究发现加用小柴胡汤的观察组患者不论是在提高生命质量方面,还是改善临床有效率方面均明显优于对照组,而且明显降低了患者的肿瘤标志物浓度,这提示小柴胡汤确可辅助化疗药物治疗乳腺癌。我们对 2 组患者不良反应的总结后发现观察组患者不良反应发生率明显低于对照组,这

说明小柴胡汤不但可提高临床疗效还可减少毒副效应,安全可靠。

长期大剂量化疗药物的使用对机体产生明显的免疫抑制效应,导致部分患者治疗过程并发严重感染性疾病而死亡^[18-19],本研究我们对 2 组患者免疫指标进行检测,结果显示小柴胡汤确有调节机体免疫能力的作用。机体免疫分为细胞免疫及体液免疫,两类免疫系统均在化疗过程中收到抑制,小柴胡汤可通过促进淋巴细胞的转化,诱发细胞进一步分泌干扰素,提高 CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgA、IgM 水平,抑制了 CD8⁺ 的表达,这提示小柴胡汤确可提高机体细胞免疫及体液免疫的能力,发挥抗癌效应。

总之,小柴胡汤和化疗药物有协同抗癌效应,优化机体的免疫能力,建议推广运用。本研究根据治疗方式不同对患者进行分组,可能对结果造成一定的偏倚,下阶段将扩大样本,进一步深入研究小柴胡汤对机体免疫的影响,以期临床提供更为准确的依据。

参考文献

- [1] 郑莹,吴春晓,张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志,2013,23(8):561-569.
- [2] 朱兆承,宗登伟. 加味小柴胡汤联合新黄片治疗原发性肝癌癌性发热临床观察[J]. 实用中医药杂志,2017,33(7):749-750.
- [3] 钟建平. 小柴胡汤联合静脉化疗对晚期乳腺癌患者肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(5):669-672.
- [4] 徐冰. 中医药辨治癌性发热[J]. 河南中医,2014,34(7):1429-1430.
- [5] 王碧芸,龚成成,胡夕春. 2015 版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》:药物治疗策略的解读[J]. 中华乳腺病杂志(连续型电子期刊),2016,10(2):65-70.
- [6] 黄群爱,练荣丽,钟美浓,等. 化疗监测日志在乳腺癌化疗患者中的应用效果评价[J]. 齐鲁护理杂志,2016,22(5):39-40.
- [7] 程斌,蔡鑫君,王增. 节拍化疗在乳腺癌晚期治疗中的临床应用进展[J]. 中国药房,2016,27(32):4598-4601.
- [8] 刘君,肖扬,郭建雄,等. 奥沙利铂联合替吉奥和吉西他滨联合顺铂治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效和不良反应比较[J]. 肿瘤防治研究,2016,43(1):72-77.
- [9] 艾中平,周建荣. 乳腺癌化疗相关症状随疗程的变化趋势[J]. 中国老年学杂志,2013,33(10):2346-2348.
- [10] 黄春雁. 免疫核糖核酸注射液对乳腺癌化疗的增强作用临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2015,15(21):79-79.
- [11] 桂安萍,凌飞海,郑书楷. 紫杉醇对早期乳腺癌患者外周血淋巴细胞的影响[J]. 中国癌症杂志,2013,23(9):737-743.
- [12] 王一同,张振华,卢雯平. 中医体质学在乳腺癌防治中的应用价值[J]. 中国医药,2017,12(6):901-904.

(下接第 1460 页)

解和认识尚待深入,对安全性报告在临床研究中的重要性和必要性重视不够^[11]。有研究者^[12]曾对2005-2009年中药随机对照临床试验中安全性报告的情况进行了评价,发现这5年期间发表的中药临床试验文章中对安全性报告的描述与以往15年相比,数量和质量上均没有明显改善。加强临床试验安全性指标的培训、鼓励医务人员参加临床试验积极性、细化机构内部质控、建立合理的CRC管理模式以及进一步强调第3方稽查的作用,才能更完善安全性监控体系,全方位提高临床研究水平,保障受试患者用药安全^[13]。安全性指标评价也是本次临床试验研究的首要评价指标,结果显示观察组患者在用药6周后血、尿、便常规、肝肾功指标、心率、血压、心电图及胸片等安全性考核指标均未出现明显的临床异常情况,在用药过程中亦未见其他不良反应,表明温润辛金培本方用药安全、可靠。

3.3 温润辛金培本方药的疗效优势评价 支气管哮喘慢性持续期患者的主要症状为“喘憋”,体征上主要表现为有“干罗音”,因此我们将症状与体征相结合,并将其作为主要疗效指标进行分析。在主症“喘憋”+体征“干罗音”的总体疗效上,对照组的显效率和有效率分别是6.15%、29.23%,观察组的显效率和有效率分别是16.92%、56.92%,2组有效率比较有差异有统计学意义($P < 0.01$),说明温润辛金培本方药方在治疗肺脾肾虚型支气管哮喘慢性持续期患者的主症+体征的显效率和有效率方面明显优于对照组。观察组对肺功能指标 FEV_1/FVC 和 FEV_1 的改善情况优于对照组。表明温润辛金培本方药治疗支气管哮喘慢性持续期在临床疗效方面具有一定的优势。

综上所述,哮喘的治疗是一个漫长的过程,必须制定长期治疗方案,而慢性持续期是哮喘预后转归

的关键时期,在治疗中具有重要地位。以临床疗效为前提,继承创新中医理论,发挥中医脏腑整体调节优势,正确把握支气管哮喘慢性持续期虚实寒热错杂的病因病机实质,为临床提供作用机理明确、安全、优效的中医药治疗是提高支气管哮喘慢性持续期疗效的基本途径。因此,将药理学、药理学、药效学相结合,采用多模型、多指标检测对温润辛金培本方药的药效作用情况进行探索,全面阐明其作用的靶点、机制将成为我们下一步的工作重点。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(3): 675-697.
- [2] 严峻, 蔡永辽, 陈永谦, 等. 肺功能检查在老年支气管哮喘诊断中的意义[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(11): 1973-1974.
- [3] 杨志刚. 老年支气管哮喘临床特点及治疗效果观察[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(9): 234-235.
- [4] 常爱玲. 全球约3亿人患有哮喘病[J]. 首都医药, 2004(5): 25.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(3): 132-138.
- [6] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准: 中医临床诊疗术语·证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 3-40.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 60-67.
- [8] 汪明星. 中西医结合治疗老年轻中度慢性持续期哮喘临床效果分析[J]. 当代医学, 2013, 19(21): 152-153.
- [9] 姚军. 中西医结合治疗老年轻中度慢性持续期哮喘临床效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(3): 133.
- [10] 李波. 药物临床试验安全性与GCP研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2008.
- [11] 谢洁琼. 中国药物临床试验安全性信息监测和报告体系分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(1): 15-19.
- [12] 李迅, 李昕雪, 刘智君, 等. 国内期刊中药临床试验安全性报告分析[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(1): 20-24.
- [13] 彭朋, 元唯安, 胡慧慧, 等. 药物临床试验不良事件监管问题分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(1): 78-82.

(2018-04-02 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第1455页)

- [13] 李婷婷, 黄圆圆, 权琦, 等. 乳腺癌术前中医证型与预后因素的相关性[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(9): 1509-1511.
- [14] 吴继萍, 石朝玉, 冯妮, 等. 乳腺癌中医证型学研究[J]. 光明中医, 2010, 25(10): 1755-1757.
- [15] 罗溢昌. 小柴胡汤辅助化疗对晚期乳腺癌患者肿瘤标志物及血管生成指标的影响[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(4): 352-353.
- [16] 钟建平. 小柴胡汤联合静脉化疗对晚期乳腺癌患者肿瘤标志物

及免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(5): 669-672.

- [17] 周曼, 周春祥. 小柴胡汤治疗乳腺癌功用探赜[J]. 中医学报, 2015, 30(2): 163-165.
- [18] JIANG X. 乳腺癌的免疫调节治疗[J]. 浙江大学学报(英文版) B辑: 生物医学和生物技术, 2014, 47(1): 1-15.
- [19] 任莉莉, 邓春艳, 蒋锦杏, 等. 细胞免疫治疗对乳腺癌患者Treg细胞表达的影响[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(7): 672-675.

(2018-01-26 收稿 责任编辑: 王明)