

鸦胆子油乳联合 TP 化疗对中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响

罗丽华 宋诏民 杨建军 李鸿杰 康国权 石霞

(河北省秦皇岛市第三医院肿瘤科, 秦皇岛, 066000)

摘要 目的:探讨紫杉醇联合顺铂(TP)结合鸦胆子油乳化疗对中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者免疫功能的影响。方法:选取2017年1月至2018年3月秦皇岛市第三医院收治的NSCLC患者108例作为研究对象,按照单双数字法随机分成对照组和观察组,每组54例。对照组采用TP化疗,观察组采用鸦胆子油乳联合TP化疗。观察和比较2组患者的免疫细胞、肿瘤标志物、生命质量和疗效。结果:治疗后,2组患者的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均升高,且观察组患者的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组患者的 $CD8^+$ 、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类抗原-125(CA-125)、癌胚抗原(CEA)和细胞角蛋白19片段抗原(Cyfra21-1)水平均下降,且观察组患者的 $CD8^+$ 、NSE、CA-125、CEA和Cyfra21-1均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组患者QLQ-C30评分均升高,且观察组的QLQ-C30评分高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组的有效率为94.44%,显著高于对照组(81.49%, $P < 0.05$)。结论:鸦胆子油乳联合TP化疗用于治疗中晚期NSCLC,能有效提高患者机体免疫力,发挥显著的抗肿瘤作用,并改善患者的生命质量,值得在临床上推广应用。

关键词 非小细胞肺癌;鸦胆子油乳;紫杉醇;顺铂;T淋巴细胞;肿瘤标志物;生命质量

Effects on Immune Function in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Using Brucea Javanica Oil Emulsion Combined with TP Chemotherapy

Luo Lihua, Song Zhaomin, Yang Jianjun, Li Hongjie, Kang Guoquan, Shi Xia

(Department of Oncology, The Third Hospital of Qinhuangdao Hebei Province, Qinhuangdao 066000, China)

Abstract Objective: To discuss the effects on immune function in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) using taxol and cisplatin (TP) chemotherapy combined with brucea javanica oil emulsion. **Methods:** A total of 108 patients with NSCLC treated from January 2017 to March 2018 in The Third Hospital of Qinhuangdao, were selected as the subjects of the study, and were randomly divided into the control group and the observation group according to the single double digital method. The control group received TP chemotherapy, and the combined group received brucea javanica oil emulsion combined with TP chemotherapy. The levels of immune cells, tumor markers, quality of life and effective rate were observed and compared between the two groups. **Results:** After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ all rose, and the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in the combination group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of $CD8^+$, neuron specific enolization enzyme (NSE), sugar antigen 125 (CA-125), carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragment antigen (Cyfra21-1) all decreased, and the changes in the combination group were more obvious than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of QLQ-C30 both increased, and the score of QLQ-C30 in the combined group was higher than that in the control group, with significant difference ($P < 0.05$). The effective rate in the combined group was 94.44%, significantly higher than that in the control group (81.49%, $P < 0.05$). **Conclusion:** Brucea javanica oil emulsion combined with TP chemotherapy for the treatment of advanced NSCLC can effectively improve immunity, generate significant anti-tumor effect, and improve the quality of life, which is worthy for clinical application.

Key Words Non-small cell lung cancer; Brucea javanica oil emulsion; Taxol; Cisplatin; T lymphocyte; Tumor marker; Quality of life

中图分类号: R273 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.034

肺癌属于常见的癌症类型,随着年龄增长其发病率升高。非小细胞肺癌患 (Non-small Cell Lung

Cancer, NSCLC) 在肺癌中约占 4/5, 因具有隐匿性强、病情进展快及恶性程度高等特点而严重危害人

们的身心健康^[1]。超过 50% 的 NSCLC 患者在就诊时病情已发展至中晚期,错过了手术治疗的最佳时期,故对于中晚期 NSCLC 多采用非手术治疗^[2]。紫杉醇联合顺铂(Taxol and Cisplatin, TP)化疗是 NSCLC 常见的疗法之一,通过影响癌细胞的微管蛋白系统及细胞毒性作用来发生抗癌作用^[3]。鸦胆子油乳可减轻化疗药物的骨髓抑制作用,已在乳腺癌、直肠癌及宫颈癌等癌症治疗中广泛使用。有关鸦胆子油乳联合 TP 化疗干预中晚期 NSCLC 的报道较少。本研究综合免疫功能、肿瘤标志物、生命质量等指标,拟评价鸦胆子油乳联合 TP 化疗对中晚期 NSCLC 的疗效。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 3 月秦皇岛市第三医院收治的 NSCLC 患者 108 例作为研究对象,按照单双数字法随机分成对照组和观察组,每组 54 例。对照组中男 42 例,女 12 例;年龄 45 ~ 74 岁,平均年龄(60.20 ± 10.46)岁;细胞学类型:鳞癌 15 例,腺癌 22 例,腺鳞癌 17 例;TNM 分期:Ⅲ期 31 例,Ⅳ期 23 例;癌症部位:右肺 20 例(上叶:12 例,中叶:5 例,下叶:3 例),左肺 28 例(上叶:15 例,中叶:6 例,下叶:7 例),其他 6 例。观察组中男 39 例,女 15 例;年龄 42 ~ 77 岁,平均年龄(61.17 ± 11.68)岁;细胞学类型:鳞癌 17 例,腺癌 19 例,腺鳞癌 18 例;TNM 分期:Ⅲ期 33 例,Ⅳ期 21 例;癌症部位:右肺 23 例(上叶:11 例,中叶:7 例,下叶:5 例),左肺 26 例(上叶:12 例,中叶:8 例,下叶:6 例),其他 5 例。2 组患者的年龄、性别、TNM 分期、细胞学类型及癌症部分等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究在我院医学伦理委员会监督下进行。

1.2 诊断标准 西医诊断标准符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中的相关诊断标准,并经 X 线检查确诊;中医诊断标准:久咳痰稀、胸闷气短、潮热盗汗、神疲乏力、苔薄、脉细数。

1.3 纳入标准 1)均经过病理检查确诊为 NSCLC;2)卡氏机体功能状态(KPS)评分 > 60 分^[4];3)预计生存时间 > 3 个月^[5];4)神志清,能配合治疗;5)患者及家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)治疗前,肝肾功心功能严重障碍者^[6];2)既往有其他癌症史;3)合并肺部其他疾病者;4)年龄 > 80 岁者;5)不能耐受本研究药物者;6)孕妇或哺乳期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 1)严重胃肠道反应者;2)不

能坚持整个疗程者^[7]。

1.6 治疗方法 2 组患者均给予常规治疗,在此基础上对照组采用 TP 疗法:第 1 天,紫杉醇注射液(海正辉瑞制药有限公司,国药准字 H20059378)加入 500 mL 0.9% 氯化钠稀释后,静滴,1 次/d;第 1 ~ 3 天,顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H37021358)以 100 mg/m² 静滴^[8]。观察组在对照组的基础上给予鸦胆子油(江苏九旭药业有限公司,国药准字 Z20044247) + 250 mL 生理盐水,稀释后静滴,1 次/d。2 组患者均以 28 d 为 1 个疗程,连续治疗 4 个疗程^[9]。

1.7 观察指标 治疗前后采集 2 组患者空腹静脉血 5 mL,在 2 700 r/min 下离心后进行以下指标检测:1)免疫细胞水平:采用免疫荧光法测量血清 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平(江莱生物);2)肿瘤标志物:利用酶联免疫法检测血清神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific Enolase, NSE)和细胞角蛋白 19 片段抗原(Cytokeratin 19 Fragment Antigen, Cyfra21-1)水平;采用双抗体夹心检测糖类抗原-125(Sugar Antigen-125, CA-125)水平;采用化学发光法检测癌胚抗原(Carcino-embryonic Antigen, CEA)水平(上海康朗生物科技有限公司);(3)生命质量评分:治疗前后分别采用欧洲生命质量协作组编制的癌症质量 QLQ-C30 量表对 2 组患者的生命质量进行评价,包含:5 个功能子量表(社会功能、躯体、角色、认知和情绪)、3 个症状子量表(疲劳、恶性呕吐和疼痛)、1 个健康总子量表和 6 个单项条目。本研究摘选功能子量表、症状子量表进行评价,得分越高说明生命质量越好^[10]。

1.8 疗效判定标准 根据 WHO 实体瘤相关疗效标准将疗效分为:完全缓解:患者相关临床症状和体征恢复明显,且局部肿瘤病变消失;部分缓解:患者相关临床症状和体征有改善,局部肿瘤病灶减小 > 30%;稳定:患者相关临床症状和体征无改善但未恶化,肿瘤病灶 < 30%;恶化:患者相关临床症状和体征加重,出现新发病灶,肿瘤病灶增大且 > 20%^[11]。总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 稳定)例数/总例数 × 100%。

1.9 统计学方法 采用 SAS 9.1 统计软件进行数据分析,免疫细胞、肿瘤标志物及生命质量评分等计量资料用均数标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,计数资料用例(%)表示,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 组患者治疗前后免疫细胞水平比较 治疗前 2 组患者免疫细胞水平 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后 2 组患者 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平均升高, CD8⁺ 水平下降, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后观察组免疫细胞水平改变较对照组显著, 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后肿瘤标记物比较 治疗前 2 组患者肿瘤标记物水平 NSE、CA-125、CEA 和 Cyfra21-1 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后 2 组患者以上肿瘤标记物水平均显著下降, 且观察组的肿瘤标记物 NSE、CA-125、CEA 和 Cyfra21-1 低于

对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后生命质量评分比较 治疗前 2 组患者的生命质量评分差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 2 组患者的生命质量评分平均显著提高, 且观察组的生命质量评分显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者治疗后临床疗效比较 观察组有效率为 94.44%, 对照组有效率为 81.49%, 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2=4.06, P=0.04$)。见表 4。

3 讨论

化疗和放疗等是中晚期 NSCLC 常用的治疗手段, 能在一定程度上消灭癌细胞, 控制肿瘤生长。与此同时, 化疗和放疗可引起严重的胃肠道反应、骨髓抑制等不良反应, 大大降低了患者对治疗方法的耐

表 1 2 组患者治疗前后免疫细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组 ($n=54$)				
化疗前	63.47 ± 9.26	37.12 ± 6.24	27.53 ± 4.27	1.47 ± 0.38
化疗后	83.64 ± 7.52 ^{*△}	43.54 ± 4.15 ^{*△}	18.07 ± 3.37 ^{*△}	1.62 ± 0.24 ^{*△}
对照组 ($n=54$)				
化疗前	62.83 ± 9.61	38.29 ± 5.96	27.42 ± 5.63	1.42 ± 0.29
化疗后	70.13 ± 8.27 [*]	40.16 ± 5.21 [*]	21.14 ± 5.17 [*]	1.51 ± 0.18 [*]

注: 与治疗前比较, ^{*} $P<0.05$; 与对照组比较, [△] $P<0.05$

表 2 2 组患者化疗前后肿瘤标志物变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NSE (ng/mL)	CA-125 (U/mL)	CEA (ng/mL)	Cyfra21-1 (ng/mL)
观察组 ($n=54$)				
化疗前	30.17 ± 3.71	273.57 ± 25.64	127.58 ± 13.52	17.21 ± 2.83
化疗后	15.68 ± 2.06 ^{*△}	40.18 ± 5.17 ^{*△}	30.32 ± 4.43 ^{*△}	6.17 ± 1.73 ^{*△}
对照组 ($n=54$)				
化疗前	31.24 ± 4.03	269.86 ± 24.69	125.46 ± 12.85	16.89 ± 2.23
化疗后	22.73 ± 1.85 [*]	44.09 ± 5.28 [*]	43.78 ± 5.87 [*]	9.47 ± 1.87 [*]

注: 与治疗前比较, ^{*} $P<0.05$; 与对照组比较, [△] $P<0.05$

表 3 2 组患者化疗前后生命质量 (QLQ-C30) 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	功能量子表	症状量子表	总评分
观察组 ($n=54$)			
化疗前	54.16 ± 4.75	46.17 ± 3.68	60.37 ± 5.52
化疗后	79.13 ± 5.06 ^{*△}	73.18 ± 4.92 ^{*△}	84.32 ± 7.32 ^{*△}
对照组 ($n=54$)			
化疗前	55.04 ± 5.08	47.13 ± 3.51	61.46 ± 4.83
化疗后	62.72 ± 5.57 [*]	63.67 ± 4.02 [*]	74.36 ± 6.15 [*]

注: 与治疗前比较, ^{*} $P<0.05$; 与对照组比较, [△] $P<0.05$

表 4 2 组患者治疗后临床效果比较 [例 (%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
观察组 ($n=54$)	25 (46.30)	21 (38.89)	5 (9.26)	3 (5.56)	51 (94.44) [*]
对照组 ($n=54$)	19 (35.19)	16 (29.63)	9 (16.67)	10 (18.52)	44 (81.48)

注: 与对照组比较, ^{*} $P<0.05$

受性,导致治疗的中断^[12]。中医学的发展,使得中西医结合治疗发挥的作用越发显著,能有效减轻化疗或放疗带来的不良反应。

中医学将肺癌归属于“息贲”“肺积”及“胸痛”等范畴,认为其病因为正气不足,邪阻上焦,正邪相搏,痰瘀阻滞^[13]。根据中医辨证分型及病情进展情况,不同进展期予以不同的中医治疗。中晚期 NSCLC 患者体内邪盛正虚,疾病进展较快,癌魔肆虐,阴阳两气耗竭,故中医治疗以改善患者的生命质量和对症处理为原则。本研究中对照组单纯 TP 疗法,观察组采用鸦胆子油乳联合 TP 疗法,治疗后 2 组患者 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平均升高,CD8⁺ 水平下降,且观察组免疫细胞水平改变较对照组显著。T 细胞免疫系统是机体的主要抗肿瘤系统,其表达水平的高低和比例不仅影响着肿瘤的进展,而且对化疗和放疗等效果亦产生影响。NSCLC 发生后,免疫抑制因子表达增多,可抑制 T 淋巴细胞的分化和增殖,引起 T 淋巴细胞表面 CD4⁺ 抗原表达减少、CD8⁺ 细胞抗原反应性增生,打破了 CD4⁺/CD8⁺ 间的动态平衡^[14]。紫杉醇属于紫杉烷系列化合物,为新型植物抗肿瘤药物,其可调节 T 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞及自然杀伤细胞等的增殖和分化,同时逆转肿瘤的免疫逃逸作用。乳腺癌、淋巴瘤、宫颈癌中等相关研究均表明,紫杉醇能增加肿瘤抗原的免疫原性和促进抗原提呈,其免疫调节作用肯定^[15]。顺铂的免疫调节功能与剂量相关,即小剂量顺铂可抑制调节性 T 细胞,增强免疫,而大剂量顺铂则抑制免疫功能。鸦胆子油乳由石油醚提取的、以油酸和亚油酸主要活性成分的非特异性抗肿瘤药物。研究表明,鸦胆子油乳具有改善免疫功能的作用,且无肝脏毒性^[16]。因此,观察组采用鸦胆子油乳和 TP 化疗,对中晚期 NSCLC 患者免疫功能改善更加明显。

NSE、CA-125、CEA 和 Cyfra21-1 为 NSCLC 肿瘤标记物的常用评价指标,其水平高低既反映了肿瘤的进展,也反映了抗肿瘤治疗的效果。本研究中,2 组患者的肿瘤标记物水平均显著下降,且观察组的肿瘤标记物 NSE、CA-125、CEA 和 Cyfra21-1 低于对照组,提示联合用药能更好的消灭和(或)控制肿瘤。肿瘤标志物水平的下降,一方面是由于观察组各药充分调节了机体的免疫功能,增强了机体免疫系统对肿瘤组织和细胞的监视和控制作用,另一方面是由于观察组各药具有直接或间接杀伤肿瘤细胞的作用。紫杉醇可抑制有丝分裂中的微管,同时稳

定微管,从而使得肿瘤细胞有丝分裂停留在 G₂/M 期以抑制肿瘤组织的无限制生长^[17]。此外,体外实验显示,紫杉醇联合西黄丸可抑制人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 增殖的同时,亦可诱导其凋亡^[18]。顺铂为细胞毒性物质,目前学界认为其能与肿瘤细胞 DNA 结合、抑制 DNA 复制,造成 DNA 损伤而引起细胞凋亡^[19]。值得注意的是,顺铂的细胞毒性作用也可引起正常细胞的死亡,故临床中需注意使用剂量。鸦胆子油乳为水包油型乳剂,能与肿瘤细胞具有较好的亲和力,其对肿瘤的抑制作用,可能与以下因素有关:1)下调机体白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子水平,抑制肿瘤恶病质的发生;2)抑制癌组织血管生成,阻断癌组织血供;3)通过影响细胞内细胞间信号传导而发挥抑制肿瘤的作用^[20]。

尽管化疗是中晚期 NSCLC 治疗的主要手段之一,但不可否认,化疗的带来种种不适反应,严重影响了患者的生命质量,甚至导致化疗的中断。本研究不仅关注药物治疗的生化检测结果,而且还重视化疗对患者生命质量的影响。本研究以 QLQ-C30 作为评价患者治疗前后的生命质量,显示 2 组患者的生命质量评分平均显著提高,且观察组的生命质量评分显著高于对照组,说明中西医联合治疗 NSCLC 对患者生命质量的改善效果更优。晚期胃癌、大肠癌等研究均显示,鸦胆子油乳结合化疗,能较好的提高癌症患者的生命质量,考虑与其增强化疗药物抗癌作用、提高机体免疫力和减少化疗所带来的不良反应有关^[21-22]。本研究观察组有效率为 94.44%,显著高于对照组(83.33%),亦充分肯定了鸦胆子油乳联合 TP 化疗治疗中晚期 NSCLC 的效果。

综上所述,鸦胆子油乳联合 TP 化疗用于干预中晚期 NSCLC,能有效提高机体免疫力,发挥显著的抗肿瘤作用,并改善患者的生命质量,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] Wada K, Kishi N, Kanayama N, et al. Predictors of Acute Radiation Esophagitis in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Accelerated Hyperfractionated Chemoradiotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(1):491-497.
- [2] Viti A, Socci L, Congregado M, et al. The everlasting issue of prolonged air leaks after lobectomy for non-small cell lung cancer: A data-driven prevention planning model in the era of minimally invasive approaches[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(8):1285-1291.
- [3] Otsubo K, Okamoto I, Hamada N, et al. Anticancer drug treatment for advanced lung cancer with interstitial lung disease[J]. *Respir Investig*, 2018, 56(4):307-311.

- [5]冉毅,夏冬梅,包中会,等. 三胶扶正合剂联合紫杉醇、奈达铂同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国药房,2018,29(10):1377-1380.
- [6]张雅军,徐锋,韩纪昌,等. 培美曲塞联合紫杉醇和顺铂治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(15):1396-1399.
- [7]胡永梅,张浩玲,何霞,等. 奈达铂或顺铂联合紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌和食管癌的系统评价[J]. 中国药房,2016,27(24):3397-3399,3400.
- [8]Hiura K,Shiraishi A,Suzuki C,et al. MMP-9/ANC score as a predictive biomarker for efficacy of bevacizumab plus platinum doublet chemotherapy in patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer[J]. Cancer Biomark,2015,15(4):433-440.
- [9]蒋婷,袁明勇,郑玲利,等. PC 方案对比 GC 方案治疗晚期非鳞非小细胞肺癌疗效比较的 Meta 分析[J]. 山东医药,2018,58(4):63-66.
- [10]王权,王满才,何曦冉,等. 鸦胆子油乳联合含铂类一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志,2012,37(13):2022-2029.
- [11]黎鹏,肖志伟,林丽珠. 鸦胆子油乳联合多西紫杉醇+顺铂方案治疗非小细胞肺癌临床评价[J]. 中国药业,2018,27(15):43-45.
- [12]李晓兵,薛玉梅,孟岩,等. 合并轻度低白蛋白血症的非小细胞肺癌患者多西他赛联合顺铂化疗后不良反应观察[J]. 山东医药,2018,58(11):85-87.
- [13]李燕星,张光霁,阮善明,等. 非小细胞肺癌不同时期的中医治法[J]. 中华中医药杂志,2018,33(8):3532-3534.
- [14]魏智民,张维强,高峰,等. 淋巴细胞亚群对晚期非小细胞肺癌患者化疗效果及远期生存的影响[J]. 中国医学科学院学报,2017,39(3):371-376.
- [15]巫志华. 非小细胞癌术后辅助顺铂和紫杉醇治疗的临床效果及对患者免疫功能和预后的影响[J]. 实用癌症杂志,2018,33(1):72-74.
- [16]杜恩辅,徐霖,周选民,等. 鸦胆子油乳介入化疗联合养正消积胶囊治疗原发性肝癌的效果及对患者免疫功能的影响[J]. 实用癌症杂志,2018,33(2):240-243,250.
- [17]徐雅玲,梁菁. 紫杉醇对肝癌细胞 HepG2 和大鼠原代培养肝细胞增殖抑制和诱导凋亡作用的研究[J]. 中国药理学通报,2018,34(7):993-998.
- [18]郑利华,程实,庞博,等. 西黄丸联合紫杉醇抑制人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的作用机制研究[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(2):194-199.
- [19]房田田,曹开明,程岚军,等. 铂类抗肿瘤药物与蛋白质的作用机理[J]. 中国科学:化学,2017,47(2):200-219.
- [20]赵楠,李玉花,吴效科,等. 鸦胆子油乳及联合顺铂对卵巢癌 SK-OV3 裸鼠移植瘤生长抑制的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(1):57-62.
- [21]刘梦琰,孙健,黄新恩,等. 鸦胆子油乳注射液对大肠癌患者的临床疗效及可能机制研究[J]. 中药材,2016,39(11):2640-2642.
- [22]周九鹏,杨海霞. 鸦胆子油乳注射液联合化疗治疗晚期胃癌的疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中国中药杂志,2016,41(2):326-332.

(2019-02-26 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2086 页)

- [15]张碧华,杨莉萍,唐鹏. 慢性心力衰竭与中医相关病证的渊源与发展[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(5):633-635.
- [16]任丽,王阶,李军,等. 慢性心力衰竭并贫血、铁缺乏的研究进展及中医药研究思路[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(11):1625-1628.
- [17]房玉涛,姚贺之,刘桂芳. 加味当归补血汤治疗慢性心衰伴贫血疗效观察[J]. 北京中医药,2016,35(9):843-846.
- [18]李春福,张雪琼,翟丽,等. 健脾生血片益气生血的作用机制研究[J]. 中国药师,2016,19(2):209-212.

(2019-04-11 收稿 责任编辑:徐颖)