

复方苦参注射液联合含奥沙利铂化疗方案治疗大肠癌疗效与安全性的系统评价

吴驻林^{1*}, 谭婉君¹, 连宝涛², 彭立生^{1#} (1. 广州中医药大学第四临床医学院/深圳市中医院, 广东深圳 518033; 2. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405)

中图分类号 R287 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)03-0369-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.03.23

摘要 目的: 系统评价复方苦参注射液联合含奥沙利铂化疗方案治疗大肠癌的疗效和安全性, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、PubMed、Cochrane 图书馆, 收集复方苦参注射液联合含奥沙利铂化疗方案(试验组)对比常规化疗方案(对照组)治疗大肠癌的随机对照试验(RCT), 提取资料并依据改良的Jadad量表进行质量评价后, 采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果: 最终纳入33项RCT, 合计2801例患者。Meta分析结果显示, 试验组患者近期有效率[RR=1.34, 95%CI(1.24, 1.46), $P<0.001$]、功能状态(KPS)评分改善率[RR=1.87, 95%CI(1.65, 2.14), $P<0.001$]、CD4⁺/CD8⁺[WMD=0.49, 95%CI(0.26, 0.72), $P<0.001$]、CD4⁺水平[WMD=10.34, 95%CI(7.00, 13.69), $P<0.001$]、CD3⁺水平[WMD=5.85, 95%CI(4.07, 7.62), $P<0.001$]、自然杀伤细胞水平[WMD=3.52, 95%CI(1.76, 5.27), $P<0.001$]、白细胞介素(IL)-2水平[WMD=12.96, 95%CI(10.39, 15.53), $P<0.001$]显著高于对照组, CD8⁺水平[WMD=-5.89, 95%CI(-11.39, -0.40), $P=0.04$]、IL-10水平[WMD=-21.04, 95%CI(-29.15, -12.94), $P<0.001$]、恶心呕吐发生率[RR=0.72, 95%CI(0.67, 0.78), $P<0.001$]、白细胞减少发生率[RR=0.52, 95%CI(0.45, 0.61), $P<0.001$]、肝功能异常发生率[RR=0.63, 95%CI(0.53, 0.74), $P<0.001$]、周围神经毒性发生率[RR=0.77, 95%CI(0.64, 0.92), $P=0.005$]显著低于对照组, 差异均有统计学意义。结论: 复方苦参注射液联合含奥沙利铂化疗方案治疗大肠癌疗效优于单纯化疗, 可以提高患者生存质量, 改善免疫功能, 降低化疗引起的不良反应。

关键词 复方苦参注射液; 化疗; 大肠癌; 系统评价; 疗效; 安全性

Efficacy and Safety of Compound Kushen Injection Combined with Oxaliplatin-based Chemotherapy Regimen in the Treatment of Colorectal Cancer: A Systematic Review

WU Zhulin¹, TAN Wanjun¹, LIAN Baotao², PENG Lisheng¹ (1. Fourth Clinical Medical College, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine/Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangdong Shenzhen 518033, China; 2. Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of Compound kushen injection combined with oxaliplatin-based chemotherapy regimen in the treatment of colorectal cancer, and provide evidence-based reference for clinic. **METHODS:** Retrieved from CJFD, Wanfang Database, CBM, VIP, PubMed and Cochrane Library, randomized controlled trials (RCT) about Compound kushen injection combined with oxaliplatin-based chemotherapy (test group) versus conventional chemotherapy (control group) in the treatment of colorectal cancer were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation by modified Jadad scale. **RESULTS:** Totally 33 RCTs were included, involving 2801 patients. Results of Meta-analysis showed the short-term effective rate [RR=1.34, 95%CI(1.24, 1.46), $P<0.001$], improvement rate of KPS score [RR=1.87, 95%CI(1.65, 2.14), $P<0.001$], CD4⁺/CD8⁺ values [WMD=0.49, 95%CI(0.26, 0.72), $P<0.001$], CD4⁺ level [WMD=10.34, 95%CI(7.00, 13.69), $P<0.001$], CD3⁺ level [WMD=5.85, 95%CI(4.07, 7.62), $P<0.001$], nature kill cell level [WMD=3.52, 95%CI(1.76, 5.27), $P<0.001$], IL-2 level [WMD=12.96, 95%CI(10.39, 15.53), $P<0.001$] in test group were significantly higher than control group, CD8⁺ level [WMD=-5.89, 95%CI(-11.39, -0.40), $P=0.04$], IL-10 level [WMD=-21.04, 95%CI(-29.15, -12.94), $P<0.001$], the incidence of nausea and vomiting [RR=0.72, 95%CI(0.67, 0.78), $P<0.001$], white blood cell reduction [RR=0.52, 95%CI(0.45, 0.61), $P<0.001$], abnormal liver function [RR=0.63, 95%CI(0.53, 0.74), $P<0.001$], peripheral neurotoxicity [RR=0.77, 95%CI(0.64, 0.92), $P<0.001$] was significantly lower than control group, with statistical significances. **CONCLUSIONS:** Compound kushen injection combined with oxaliplatin-based chemotherapy is superior to conventional chemotherapy alone in the treatment of colorectal cancer, which can improve life quality and immune functions, reduce the adverse reactions induced by chemotherapy.

* 硕士研究生。研究方向: 中医内科学。E-mail: 489482017@qq.com

通信作者: 主任医师, 教授, 硕士生导师。研究方向: 癌症、肝病的中西医结合诊治。E-mail: szpengls@163.com

KEYWORDS Compound kushen injection; Chemotherapy; Colorectal cancer; Systematic review; Efficacy; Safety

随着生活与饮食方式的改变,我国大肠癌(Colorectal cancer, CRC)发病率逐年上升,多数患者就诊时已为中晚期。CRC包括结肠癌和直肠癌,位居我国癌症死亡第5位^[1]。化疗是目前CRC的主要治疗手段之一。随着20世纪90年代奥沙利铂(Oxaliplatin)等化疗药物的出现,晚期CRC患者的生存率得到一定提高。奥沙利铂是第3代铂类抗癌药,目前为CRC辅助和姑息化疗的主要药物,具有抑制肿瘤细胞的DNA复制、转录,诱导肿瘤细胞内的免疫反应等作用^[2];但含奥沙利铂的多周期联合化疗方案毒性较大,化疗严重毒副作用常导致化疗终止,这在很大程度上限制了化疗的应用。因此,寻求高效低毒的抗CRC联合用药一直是临床研究的热点。

复方苦参注射液是含有苦参碱、氧化苦参碱等多种生物碱的中药注射液,有研究表明其具有减少化疗毒性、提高抗肿瘤疗效的作用^[3]。已有多项研究报道了复方苦参注射液联合含奥沙利铂化疗方案治疗CRC的疗效和安全性,但各研究样本量较小,确切疗效缺乏大样本、多中心临床试验的证据支持,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了复方苦参注射液联合含奥沙利铂化疗方案治疗CRC的疗效和安全性,以期为临床提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否使用盲法,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入符合《中国结直肠癌诊疗规范(2015版)》^[4]诊断标准的患者,包括结肠癌、直肠癌。患者年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙组成的各类FOLFOX化疗方案^[4];试验组患者在对照组治疗基础上给予复方苦参注射液12~30 mL,静脉滴注,每日1次。

1.1.4 结局指标和疗效评价标准 疗效指标——①近期有效率:按照世界卫生组织(WHO)实体瘤近期疗效指标及实体瘤疗效评价标准(RECIST)分别进行评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%;②生存质量(KPS)评分改善率:改善率=提高例数/总例数×100%;③免疫功能指标;④安全性指标:化疗不良反应发生率,包括恶心呕吐、白细胞减少、肝功能异常、周围神经毒性。

1.1.5 排除标准 ①干预措施的化疗方案中不含奥沙利铂;②动物实验以及综述文献;③未实施随机方法,研究设计不严谨、回顾性研究等;④包含其他干预措施,如

放疗、其他中药治疗、同时进行手术;⑤无本研究观察的结局指标。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库(VIP)、PubMed、Cochrane图书馆,检索时限为各数据库建库起至2016年3月。根据循证医学PICOS原则(即患者、干预措施、对照措施、结局、随机对照试验),中文检索词为“复方苦参注射液”“大肠癌”“结肠癌”“结直肠癌”“直肠癌”“化疗”“随机对照试验”;英文检索词为“Compound kushen injection”“Colon cancer”“Rectal cancer”“Chemotherapy”“Randomized controlled trial”。检索方式为主题词与自由词结合检索。

1.3 资料提取及质量评价

两位研究者独立对符合纳入标准的文献进行资料提取和质量评价,并交叉核对,如有分歧由第三位评价者讨论解决。本研究所有作者协商制定信息提取表格,由两人独立对文献的基线情况、干预措施、评价指标等资料进行提取,如遇分歧则由第三方裁定。

采用改良后的Jadad量表对文献进行质量评价,主要包括随机产生、随机化隐藏、盲法和撤出与退出等4个方面。总分为0~7分,得分1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。文献的筛选与质量评价由两位研究者独立进行,如有不一致则讨论解决^[5]。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。二分类资料使用相对危险度(RR),连续变量使用加权均数差(WMD),两类指标均以95%置信区间(CI)表示。临床异质性方面,如果各研究间无统计学异质性($P>0.1$ 或 $I^2<50%$),运用固定效应模型Peto法进行Meta分析;如果存在异质性,则首先分析原因,再确定是否采用随机模型或只进行描述性分析。检验结果在森林图或表格中列出,通过倒漏斗图对称程度表示发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果

检索文献并阅读篇名、摘要、关键词,对可能符合纳入标准的文献进行全文阅读,筛选纳入Meta分析。初检出可能符合的文献145篇,其中CJFD 44篇、万方数据库38篇、VIP 43篇、CBM 20篇,外文数据库未检出相关文章,查重后初步纳入54篇;根据纳入与排除标准再次筛选,最终纳入33项研究^[3,6-37]。

2.2 纳入研究方法学质量评价

纳入的33项研究均为RCT,所有研究均提及分组由随机产生,仅有7项研究描述了具体随机方法(均采用了随机数表法)及随机化隐藏^[3,5,13,19,23,27,31],所有研究均

未描述盲法和失访。纳入研究得分范围为1~3分,平均2.2分,均属低质量研究。

2.3 纳入研究基本信息

33项研究合计纳入2 801例患者,KPS评分均>60分。各纳入研究中均提及两组患者例数、年龄、性别等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。CRC类型包括结肠癌及直肠癌,并采用美国癌症联合委员会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)结直肠癌分期系统进行分期(肿瘤TNM分期或大肠癌dukes分期)^[4],尚有部分文献仅说明晚期或中晚期^[3,6,10-11,13-15,17-18,24,27,31-32]。对照组患者仅给予含奥沙利铂的常用化疗方案,试验组患者在对照组治疗基础上给予复方苦参注射液12~30 mL,静脉滴注,每日1次。化疗周期为1~6个周期,众数及中位数为2。每个化疗周期的疗程为5~28 d,众数及中位数为10。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 近期有效率 共计25项研究报道了近期有效率^[6-7,9-18,20-23,26-27,29-32,34-36],各研究间无统计学异质性($P=0.79, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者近期有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.34, 95% CI(1.24, 1.46)], $P<0.001$ 。按照疗效判定标准不同分为两个亚组进行分析。其中19项研究采用WHO实体瘤近期疗效指标评价疗效^[6-7,9-11,13-15,18,20,23,26-27,29,31-32,34-36],各研究间无统计学异质性($P=0.48, I^2=0$),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,试验组患者近期有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.38, 95% CI(1.26, 1.51)], $P<0.001$ 。6项研究采用RECIST疗效标准评价疗效^[12,16-17,21-22,30],各研究间无统计学异质性($P=0.98, I^2=0$),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,两组患者近期有效率比较差异无统计学意义[RR=1.19, 95% CI(0.94, 1.49)], $P=0.15$ 。

2.4.2 KPS评分改善率 21项研究报道了KPS评分改善率^[6-7,9,12,15-17,20-28,30-32,35-36],各研究间无统计学异质性($P=0.92, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者KPS评分改善率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.87, 95% CI(1.65, 2.14)], $P<0.001$ 。

2.4.3 免疫功能指标 11项研究报道了免疫功能指标^[3,13,18,20,23,26,29-30,33,36-37],主要包括T淋巴细胞亚群功能细胞、自然杀伤(NK)细胞和白细胞介素(IL-2、IL-10),结果见表1。由表1可知,试验组患者CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞、IL-2水平显著高于对照组,CD8⁺、IL-10水平显著低于对照组,差异均有统计学意义。

2.4.4 安全性评价 16项研究报道了化疗不良反应发

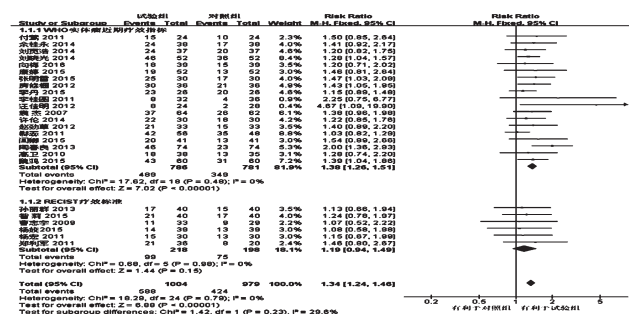


图1 两组患者近期有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of short-term effective rate in 2 groups

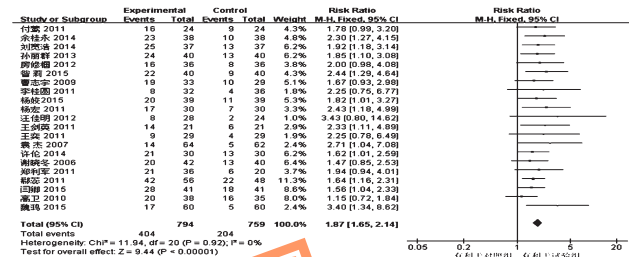


图2 两组患者KPS评分改善率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of KPS improvement rate in 2 groups

表1 免疫功能指标的Meta分析结果

Tab 1 Meta-analysis results of immune function indexes

| 免疫功能指标 | 纳入篇数 | 例数 | | WMD(95% CI) | P |
|------------------------------------|---------------------------------|-----|-----|------------------------|--------|
| | | 试验组 | 对照组 | | |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 6 ^[8,13,20,30,33,37] | 220 | 208 | 0.49(0.26, 0.72) | <0.001 |
| CD4 ⁺ | 6 ^[8,13,20,30,33,37] | 220 | 208 | 10.34(7.00, 13.69) | <0.001 |
| CD8 ⁺ | 6 ^[8,13,20,30,33,37] | 220 | 208 | -5.89(-11.39, -0.40) | 0.04 |
| CD3 ⁺ | 5 ^[8,13,20,30,33] | 190 | 178 | 5.85(4.07, 7.62) | <0.001 |
| NK细胞 | 4 ^[8,13,20,33] | 154 | 158 | 3.52(1.76, 5.27) | <0.001 |
| IL-2 | 5 ^[18,23,26,29,36] | 207 | 209 | 12.96(10.39, 15.53) | <0.001 |
| IL-10 | 4 ^[23,26,29,36] | 181 | 183 | -21.04(-29.15, -12.94) | <0.001 |

生率^[3,8-9,11,13,19-21,23-24,26,30-32,34-35],按胃肠道反应(恶心呕吐)、骨髓抑制(白细胞减少)、周围神经毒性、肝功能异常(转氨酶异常)4项指标进行Meta分析,结果见表2。由表2可知,试验组患者恶心呕吐、白细胞减少、肝功能异常、周围神经毒性的发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。

2.5 发表偏倚分析

对25项报道了近期有效率的进行研究进行倒漏斗图分析,详见图3。由图3可知,除1项研究的散点在漏斗图外,其余研究散点都在漏斗之内,但对称性欠佳,提示存在发表偏倚的可能。这可能与部分研究的样本量较小及阴性结果难发表等因素有关。

3 讨论

国内外学者曾对评价近期有效率的WHO与RECIST标准进行对比研究,结果发现两种标准具有相

表2 化疗不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis results of the incidence of adverse reaction induced by chemotherapy

| 不良反应 | 纳入篇数 | 例数 | | RR(95%CI) | P |
|--------|---------------------------------------------|-----|-----|-----------------|--------|
| | | 试验组 | 对照组 | | |
| 恶心呕吐 | 12 ^[3,9,11,13,19-21,30-32,34-35] | 633 | 611 | 0.72(0.67,0.78) | <0.001 |
| 白细胞减少 | 12 ^[3,9,11,13,19-21,30-32,34-35] | 496 | 467 | 0.52(0.45,0.61) | <0.001 |
| 肝功能异常 | 9 ^[3,11,13,19-21,23,26,32] | 491 | 490 | 0.63(0.53,0.74) | <0.001 |
| 周围神经毒性 | 7 ^[3,9,11,20,31-32,34] | 309 | 305 | 0.77(0.64,0.92) | 0.005 |

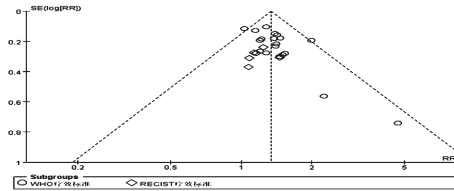


图3 近期有效率的倒漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of short-term effective rate

同的总有效率,两种评价方法具有较好的一致性^[38]。而本次Meta分析结果提示,试验组患者WHO实体瘤疗效标准的近期有效率高于对照组,而RECIST疗效标准的近期有效率与对照组比较差异无统计学意义,这可能与纳入文献数量偏少有关,尚需进一步研究。

由于肿瘤本身和对肿瘤进行治疗均可引起患者身体不适,降低患者的生存质量。因此,肿瘤患者生存质量的评估亦可作为评估治疗效果的标准之一。本次Meta分析结果显示,试验组患者KPS评分改善率、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺水平、CD3⁺水平、NK细胞水平、IL-2水平显著高于对照组,CD8⁺、IL-10水平显著低于对照组,差异均有统计学意义。这说明复方苦参注射液联合含奥沙利铂化疗方案治疗CRC可以提高患者的生存质量和免疫功能。化疗期间,肿瘤患者的免疫功能均会下降,T细胞亚群数值也会随之降低。T细胞亚群在抗肿瘤的免疫反应中起着重要作用,CD3⁺是所有T细胞表面共同标志,CD4⁺和CD8⁺分别在辅助T细胞和细胞毒性T细胞表面,而NK细胞无需抗原致敏就能够杀伤敏感的肿瘤细胞,在免疫监视中也起主要作用^[20]。此外,IL-2具有保障机体免疫功能作用,IL-10为肿瘤生长过程中的免疫抑制因子,因此肿瘤患者存在着IL-10升高而IL-2下降现象^[23]。

安全性方面,试验组患者恶心呕吐、白细胞减少、肝功能异常、周围神经毒性的发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。说明复方苦参注射液联合含奥沙利铂方案治疗CRC可以显著降低化疗不良反应发生率。纳入研究中有2篇单独报道了复方苦参注射液的不良反应。其中,1篇提及试验组2例患者使用复方苦参

注射液后出现面色潮红,其余患者无不适^[20];1篇提及试验组患者注射复方苦参注射液后未出现不适^[37],说明复方苦参注射液的安全性较好,但样本量较小,仍需进一步研究。

复方苦参注射液联合含奥沙利铂方案治疗CRC临床疗效的提高可能是复方苦参注射液与化疗综合作用的结果。复方苦参注射液中含苦参与白土苓提取物,其苦参碱成分可通过影响端粒酶对恶性肿瘤细胞有杀伤作用,并可提高机体免疫功能^[37-38]。含奥沙利铂方案的化疗方法虽有杀灭CRC细胞的作用,但明显的抗癌毒性反应影响了其临床疗效,通过联合复方苦参注射液,不仅提高了机体免疫能力,也增强了杀伤肿瘤细胞的作用,起到了“增效减毒”的效果。

本系统评价纳入的研究主要存在以下问题:(1)纳入研究质量不高,大部分仅描述采用随机分组,可能对整体研究结论可靠性产生影响;(2)以近期有效率为指标纳入的25项研究绘制的倒漏斗图呈不对称分布,提示可能存在选择性偏倚;(3)大部分研究忽视了中药注射剂可能出现的副反应,安全性观察有待提高;(4)以RECIST为标准纳入文献的数量较少,结果可能不稳定,仍需更多相关文献进一步研究。

综上所述,复方苦参注射液联合含奥沙利铂化疗方案治疗CRC疗效优于单纯化疗,可以提高患者生存质量,改善免疫功能,降低化疗引起的不良反应。但联合治疗能否提高患者的长期生存率及其作用机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 石会勇,徐忠法.结直肠癌化疗的研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(24):1915-1918.
- [2] 程小伟,文治先,朱娅,等.中药熏洗治疗奥沙利铂化疗后神经毒副反应疗效观察[J].实用临床医药杂志,2015,19(24):117-119.
- [3] 丁新,肖秀英,杨晓燕,等.复方苦参注射液联合FOLFOX4方案治疗晚期结直肠癌的临床观察[J].中国癌症杂志,2010,20(11):860-862.
- [4] 国家卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范:2015版[J].中华消化外科杂志,2015,14(10):783-784.
- [5] 连宝涛,吴驻林,李泽彰,等.喜炎平对比利巴韦林治疗小儿疱疹性咽峡炎的Meta分析[J].中国药房,2016,27(3):337-340.
- [6] 付莺,戴泉.复方苦参注射液联合化疗治疗中晚期大肠癌

- 临床观察[J].光明中医,2011,26(2):343-344.
- [7] 余桂永,贾振和,陈新义,等.复方苦参注射液配合化疗治疗晚期大肠癌76例疗效分析[J].中国实用医药,2014,9(23):154-155.
- [8] 刘劲松,李丽萍,刘俊.复方苦参注射液联合化疗治疗对结肠癌患者血清血管内皮生长因子的影响[J].老年学杂志,2014,34(2):333-334.
- [9] 刘宽浩,王艺卓,苏滑.复方苦参注射液联合化疗治疗晚期大肠癌的疗效观察[J].河南外科学杂志,2014,20(4):39-40.
- [10] 刘晓光.复方苦参注射液联合化疗治疗晚期结肠癌的可行性分析[J].中国现代药物应用,2014,8(19):150-151.
- [11] 向梅,刘爱华.复方苦参注射液联合雷替曲塞和奥沙利铂治疗晚期结肠癌的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(1):84-87.
- [12] 孙丽群.复方苦参注射液联合化疗治疗转移性结肠癌临床研究[J].吉林中医药,2013,33(1):53-54.
- [13] 康婷,刘敏,段伟.复方苦参注射液联合常规化疗治疗结肠癌效果观察[J].人民军医,2015,58(11):1336-1337.
- [14] 张明雷.用复方苦参注射液联合化疗治疗晚期结肠癌的效果研究[J].当代医药论丛,2015,13(10):241-242.
- [15] 房修桐,张可帅.复方苦参注射液联合化疗治疗晚期结肠癌的临床疗效分析[J].肿瘤药学,2012,2(4):293-295.
- [16] 笄莉,郑丹.复方苦参注射液联合化疗治疗结肠癌40例的疗效分析[J].临床心身疾病杂志,2015,21(10):231-232.
- [17] 曹志宇,蒲永东,何建苗,等.晚期结肠癌应用复方苦参注射液联合FOLFOX-4方案化疗的临床观察[J].中国医院用药评价与分析,2009,9(12):940-941.
- [18] 李丹,张启洪,吴盛,等.复方苦参注射液联合化疗治疗晚期结肠癌临床研究[J].辽宁中医杂志,2015,42(5):1021-1022.
- [19] 李晓琳,冯妮.复方苦参注射液联合化疗治疗大肠癌术后319例患者的疗效分析[J].中国医药指南,2015,13(14):199-200.
- [20] 李桂圆,易升明.复方苦参注射液治疗中晚期结肠癌的临床观察[J].中国药房,2011,22(8):720-723.
- [21] 杨皎,韩黎丽,邓文英,等.复方苦参注射液联合化疗治疗晚期结肠癌的临床观察[J].中国实用医刊,2015,42(9):76-78.
- [22] 杨宏,李慧,张英,等.复方苦参注射液联合化疗治疗结肠癌30例[J].中国医药导报,2011,8(5):67-68.
- [23] 汪佳明,任红梅.复方苦参注射液联合FOLFOX7方案化疗治疗大肠癌的临床研究[J].中国新药杂志,2012,21(17):2060-2062.
- [24] 王剑英,崔晓梅,杜云英,等.复方苦参注射液配合化疗治疗晚期大肠癌的临床观察[J].中国现代药物应用,2011,5(6):146-147.
- [25] 王奕,唐求,龙志雄.复方苦参注射液对直肠癌患者CEA、CA199及生存质量的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2011,18(3):285-286.
- [26] 袁杰,陈翔,曾小兵,等.复方苦参联合化疗药物治疗大肠癌的临床研究[J].医学综述,2007,13(23):1872-1874.
- [27] 许伦.浅谈复方苦参注射液联合化疗治疗晚期结肠癌的临床疗效[J].当代医药论丛,2014,12(11):38-39.
- [28] 谢晓冬,郑振东,刘大为,等.复方苦参注射液对晚期大肠癌患者生存质量影响的临床对照研究[C]//第十届全国中西医结合肿瘤学术大会论文汇编.沈阳:中国中西医结合肿瘤学会,2006:294-295.
- [29] 赵劲草,舒鹏.复方苦参联合化疗治疗大肠癌的临床研究[J].实用临床医药杂志,2012,16(11):101-103.
- [30] 郑利军,庞尔国,杨智文,等.复方苦参注射液治疗结肠癌的临床疗效观察[J].内蒙古中医药,2011,30(10):1-2.
- [31] 郝蕊.复方苦参注射液联合化疗治疗晚期大肠癌的临床效果[J].医药论坛杂志,2011,32(14):52-53.
- [32] 闫卿,刘全华,尹宜发.复方苦参注射液联合奥沙利铂治疗直肠癌疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(31):3488-3489.
- [33] 陈光,于波,苑树俊,等.复方苦参注射液对结肠癌术后化疗患者免疫功能的影响[J].中国医院用药评价与分析,2009,9(9):696-697.
- [34] 陶春良,徐剑锋.复方苦参注射液联合化疗治疗晚期结肠癌74例临床观察[J].中医药导报,2013,19(11):42-44.
- [35] 高卫,李红宇,党琦.复方苦参注射液联合化疗治疗转移性结肠癌疗效观察[J].山东医药,2010,50(41):85-86.
- [36] 魏鸿,王灿,马丹.复方苦参注射液配合化疗治疗结肠癌及对预后的影响[J].陕西中医,2015,36(4):446-448.
- [37] 黄琳,李彬,胡作为,等.复方苦参注射液联合化疗对大肠癌术后化疗患者免疫功能的影响[J].中国新药杂志,2011,20(6):526-528.
- [38] 王健,曹东,顾文静,等.WHO标准与RECIST标准评价恶性肿瘤治疗效果的比较[J].中国基层医药,2013,20(5):652-654.

(收稿日期:2016-03-08 修回日期:2016-10-21)

(编辑:申琳琳)