

· 临床论著 ·

鸦胆子油乳联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌 疗效和安全性 Meta 分析

刘应生¹ 白 钰¹ 吕书勤^{1,2} 孙 奇³

摘要 **目的** 对鸦胆子油乳(BJOE)联合经皮肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗中晚期原发性肝癌(PLC)的疗效和安全性进行 Meta 分析。**方法** 检索 Cochrane Library、PubMed、Medline、EMbase、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WanFang Data)和中文科技期刊全文数据库(VIP),检索时限从建库至2016年6月,检索语种不限。收集含铂三药 TACE 联合 BJOE(治疗组)与单纯含铂三药 TACE(对照组)治疗中晚期 PLC 的 RCTs,按照 Cochrane Handbook 系统评价纳入研究的方法学质量,提取有效数据,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 个 RCTs(共 559 例)。其中 4 个研究(283 例)BJOE 用量为 20 mL/d,另 4 个研究(276 例)BJOE 用量为 30 mL/d。BJOE 30 mL/d 联合 TACE 在提高近期总有效率、2 年生存率、改善生活质量、降低 WBC 减少发生率方面优于单纯 TACE($P < 0.01$, $P < 0.05$);而 BJOE 20 mL/d 治疗组疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** BJOE 30 mL/d 联合含铂三药 TACE 治疗中晚期 PLC 安全有效。

关键词 原发性肝癌;鸦胆子油乳;经皮肝动脉化疗栓塞;Meta 分析;随机对照试验

A Meta-analysis on the Efficacy and Safety of *Brucea javanica* Oil Emulsion Combined with TACE in Treating Moderate or Advanced Primary Liver Cancer LIU Ying-sheng¹, BAI Yu¹, LV Shu-qin^{1,2}, and SUN Qi³ ¹ VIP Department, The Fourth Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi (830000); ² The College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi (830000); ³ The Center of Research Design and Data Management, the Fourth Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi (830000)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the efficacy and safety of *Brucea javanica* oil emulsion (BJOE) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating moderate or advanced primary liver cancer (PLC) by Meta-analysis. **Methods** A fully recursive literature search was conducted in Cochrane Library, PubMed, Medline, EMbase, SinoMed, CNKI, WanFang Data, VIP with the deadline of June, 2016 in any language. RCTs of TACE using cisplatin-based three drugs combined with BJOE (treatment group) and TACE using cisplatin-based three drugs (control group) for moderate or advanced PLC were collected. All papers were assessed according to the Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions and then effective data were analyzed by RevMan 5.3 Software. **Results** Eight RCTs (559 cases) were included, including 4 RCTs (283 cases) using BJOE of 20 mL/d and 4 RCTs (276 cases) using BJOE of 30 mL/d. Compared with the control group, the combination of BJOE (30 mL/d) with TACE in the treatment group showed statistical significance in increasing recent overall efficiency, two-year survival rate, life quality, and decreasing the incidence of leukopenia ($P < 0.05$). But the combination of BJOE (20 mL/d) in the treatment group showed no statistical difference in efficacy ($P > 0.05$). **Conclusion** Combination of BJOE at the dose of 30 mL/d with TACE might be effective and

基金项目:国家自然科学基金委地区科学基金项目(No.81460689)

作者单位:1.新疆医科大学第四附属医院 VIP 科(乌鲁木齐 830000);2.新疆医科大学中医学院(乌鲁木齐 830000);3.新疆医科大学附属第四医院科研设计与数据中心(乌鲁木齐 830000)

通讯作者:吕书勤, Tel:0991-5812019, E-mail: lvshuqin@126.com

DOI: 10.7661/j. cjm. 20170622. 162

safe in treating moderate or advanced PLC.

KEYWORDS primary liver cancer; *Brucea javanica* oil emulsion; transcatheter arterial chemoembolization; Meta-analysis; randomized controlled trial

中药联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)具有减毒增效作用^[1]。近些年来开展了经皮肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合鸦胆子油乳(*Brucea javanica* oil emulsion, BJOE)注射剂治疗 PLC 的研究,提示该疗法能增加疗效,减轻患者化疗的毒副作用,增强免疫^[2-4]。但目前所开展的大多是小样本试验,结果尚不稳定,缺乏一定的说服力。因此本研究按照循证医学 PICO 原则,收集 BJOE 联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌 RCTs,用 Cochrane 评价法评价疗效和安全性,以期为临床决策提供更加可靠的循证医学证据。

资料与方法

1 纳入标准 以符合中晚期 PLC 诊断标准的患者作为研究对象;对照组的干预措施必须是只有 3 种药物化疗方案的 TACE,其中必含 1 种铂类药(简称含铂三药方案);治疗组在对照组治疗措施的基础上加用 BJOE 注射剂, BJOE 每日用量 ≥ 20 mL,疗程 ≥ 15 天, BJOE 的生产厂家、品牌以及给药途径均不做限定;有主要结局指标,即必须包含实体瘤疗效评价标准 1981 年以上版本评定的近期疗效^[3],包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、总有效率(CR + PR)等;次要结局指标包括 KPS 评分、远期生存情况、各种不良反应等。

2 检索策略 计算机检索 Cochrane Library (2016 年第 1 期)、PubMed、Medline、EMbase、SinoMed、CNKI、VIP 和 WanFang Data,收集从建库至 2016 年 6 月的相关文献,检索语种不限。中文检索词由四部分组成:(1) 鸦胆子;(2) 栓塞、介入、TACE;(3) 肝癌、肝细胞癌;(4) 随机。英文检索词由三部分组成:(1) *Brucea javanica* Oil Emulsion (BJOE), *Brucea*;(2) TACE;(3) PLC, PHC, HCC。采用主题词和自由词(包含同义词、近义词、下位词)相结合的方式,各部分内部用关系 OR,各部分之间用关系 AND,检索式的主格式为:(1) AND (2) AND (3) AND (4)。由于英文文献数量较少,为了保证查全率,未选用 Random 相关词。

3 文献筛选和信息提取 由 2 名评价员独立完成文献排除或纳入;交叉核对结果如遇分歧,通过讨论

或由第三方协助解决。对符合纳入标准的 RCT 提取信息。文献中未记录的数据信息必要时通过电话或信件等方式与原文作者联系予以补充、核实。对相关综述文献的参考文献进行追溯查找。

4 文献质量评价 对纳入研究的偏倚风险采用 Cochrane Handbook 5.1.0^[4] 推荐的“偏倚风险评估”工具评价。

5 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。按照 BJOE 每日给药剂量的不同分为不同的剂量级,进行分层分析,层内各研究间若无统计学异质性,用固定效应模型 Meta 分析;层内异质性较大时,用随机效应模型分析。

5.1 异质性检验及敏感性分析 纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准为 $\alpha = 0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的程度。若纳入研究各亚组间存在统计学异质性而无临床异质性或临床差异无统计学意义时,采用随机效应模型进行分析。如组内异质性过大或临床认为不宜合并的,采用描述性分析。必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。

5.2 合并效应量的估计 计数资料采用 RR,计量资料采用 MD,95% CI 进行区间估计;生存资料通过联系作者获取必要原始数据,或采用识图软件对生存曲线图数据转化手段获取,用倒方差法,效应量采用 HR^[5];显著性水平设定为 0.05,即 $P < 0.05$ 时表示不同治疗方法的疗效差异有统计学意义。

5.3 发表偏倚 对纳入研究的发表偏倚评估通过 RevMan 5.3 绘制漏斗图来实现。

结 果

1 文献筛选流程(图 1) 初检出相关文献 198 篇,其中中文文献 178 篇,英文文献 20 篇。严格按照标准筛选,最终纳入 8 篇符合纳入标准的文献。最终纳入研究均为 RCTs,其中英文 1 篇,中文 7 篇,共 559 例患者。

2 纳入研究基本特征(表 1、2) 纳入的 8 个 RCTs 中,各研究的组间基线一致性较好,有良好的可比性。

3 近期总有效率(图 2) 8 个研究均提供了近期总有效率的数据,包含了 559 例患者。分层后发现

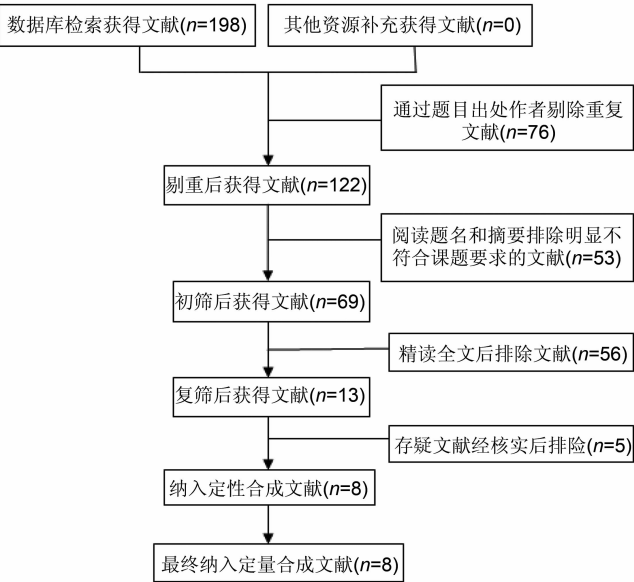


图 1 文献筛选流程图

两个层级间具有统计学异质性 ($I^2 = 77.3\%$, $P = 0.04$), 与单纯 TACE 比较, BJOE 30 mL/d 联合 TACE 治疗 PLC 的总有效率升高 ($P < 0.01$), 而 BJOE 20 mL/d 联合 TACE 治疗 PLC 的总有效率与单纯 TACE 治疗比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.10$)。

4 近期生活质量改善情况 (图 3) 7 个研究提供了近期生活质量改善情况的数据, 包含了 495 例患者。20、30 mL/d 剂量组内各研究无统计学异质性, 两个层级组间异质性有统计学意义 ($I^2 = 81.5\%$, $P = 0.02$)。与单纯 TACE 比较, BJOE 30 mL/d 联合 TACE 治疗 PLC 的 KPS 改善明显 ($P < 0.01$), BJOE 20 mL/d 时, 差异无统计学意义 ($P = 0.05$)。

5 生存率 (图 4) 获得了 2 个^[6,9] 均属 30 mL/d 剂量组的有关 1、2、3 年生存率的研究和有效数据, 2 个研究间异质性无统计学差异。BJOE 30 mL/d 联合 TACE 治疗 PLC 的 1 年生存率高于单纯 TACE 治疗

表 1 纳入研究基本特征

纳入研究	样本	男女		年龄中位数	疾病分期	KPS (分)	Child 分级	TACE 方案	BJOE 用法用量
	T/C	T	C	T/C					
Jin W 2015 ^[6]	32/32	26/6	24/8	50.9/56.1	Ⅱ a/Ⅱ b	≥70	A/B	ADM + CBP + MMC	TACE 同时介入 30 ~60 mL; 术后第 2 天开始 30 mL Qd, iv, 30 d
王少明 2012 ^[7]	31/30	27/4	26/4	55.3/54.7	Ⅱ a/Ⅱ b/Ⅲ a	>60	A/B	As ₂ O ₃ + MMC + CBP	术后第 2 天 20 mL Qd, iv, 20 d × 2
韦永明 2009 ^[8]	45/45	/	/	/	/	≥60	A/B	ADM + DDP + 5-FU	TACE 同时介入 10 ~20 mL; 术后第 2 天 30 mL, Qd, iv, 30 d
王永辉 2014 ^[9]	28/28	25/3	23/5	60.5/60	Ⅰ b/Ⅱ a/Ⅱ b	≥60	A/B	ADM + OXA + 5-FU	TACE 同时介入 30 ~60 mL; 术后第 2 天 30 mL, Qd, iv, 15 d × 2
贾勇士 2003 ^[10]	34/32	29/5	27/5	/	Ⅲ a/Ⅲ b	>60	/	DDP + MMC + 5-FU or ADM + DDP + 5-FU	手术日开始 30 mL Qd, iv, 30 d
李文志 2006 ^[11]	39/39	27/12	28/11	46.3/47.6	/	≥60	/	CADM + MMC + DDP	术后日开始 20 mL, Qd, iv, 30 d
丁新梅 2008 ^[12]	32/32	26/6	28/4	53/51	Ⅰ - Ⅱ	>60	A/B	CADM + DDP + HPT	手术日开始 20 mL Qd, iv, 20 d; 1 周后 20 mL Qd, iv, 20 d
刘海芬 2012 ^[13]	40/40	25/15	27/13	45.1/46.2	/	≥60	/	CADM + MMC + DDP	TACE 术后当天, 20 mL, Qd, iv, 30 d

注: T 为治疗组; C 为对照组; MMC 为丝裂霉素; CBP 为卡铂; ADM 为表阿霉素; As₂O₃ 为三氧化二砷; CADM 为阿霉素; DDP 为顺铂; HPT 为羟基喜树碱; OXA 为奥沙利铂; Qd 为每天 1 次; iv 为静脉注射

表 2 纳入研究偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	患者与研究者盲法	结果评价者盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源	Cochrane 方法学质量评级
Jin W 2015 ^[6]	备注 ^a	不清楚	否	否	完整	不清楚	不清楚	B 级
王少明 2012 ^[7]	不清楚	不清楚	否	否	完整	不清楚	不清楚	B 级
韦永明 2009 ^[8]	不清楚	不清楚	否	否	完整	不清楚	不清楚	B 级
王永辉 2014 ^[9]	不清楚	不清楚	否	否	完整	不清楚	不清楚	B 级
贾勇士 2003 ^[10]	不清楚	不清楚	否	否	完整	不清楚	不清楚	B 级
李文志 2006 ^[11]	不清楚	不清楚	否	否	完整	不清楚	不清楚	B 级
丁新梅 2008 ^[12]	不清楚	不清楚	否	否	完整	不清楚	不清楚	B 级
刘海芬 2012 ^[13]	不清楚	不清楚	否	否	完整	备注 ^b	备注 ^c	B 级

注: a 为经联系作者证实随机方法为计算机随机数字表法, 但未在原文献中说明具体方法; b 为不良反应的记录和描述粗略, 只选择性地报告了疗效; c 为一位作者, 统计学方法未明确表述; 由于文献提供了部分原始数据, 故给予纳入分析

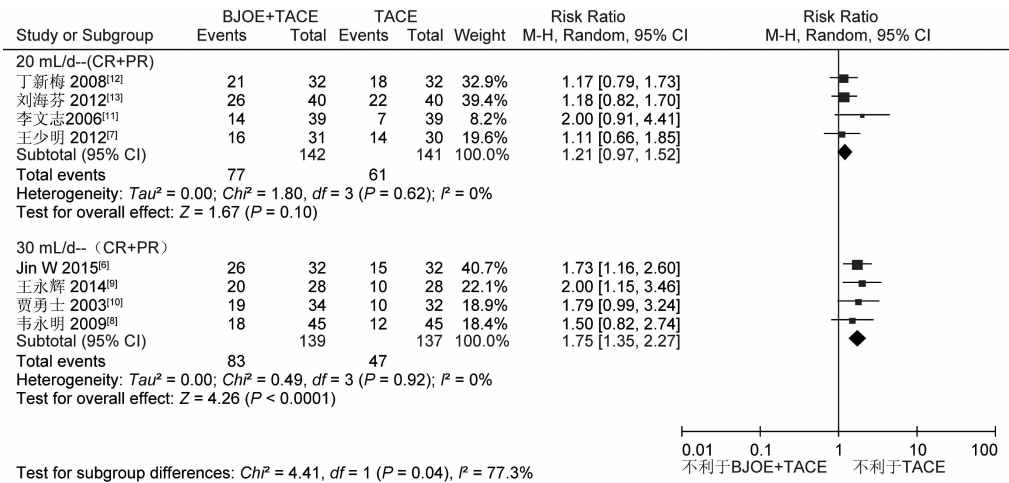


图2 BJOE联合TACE与单纯TACE近期总有效率比较森林图

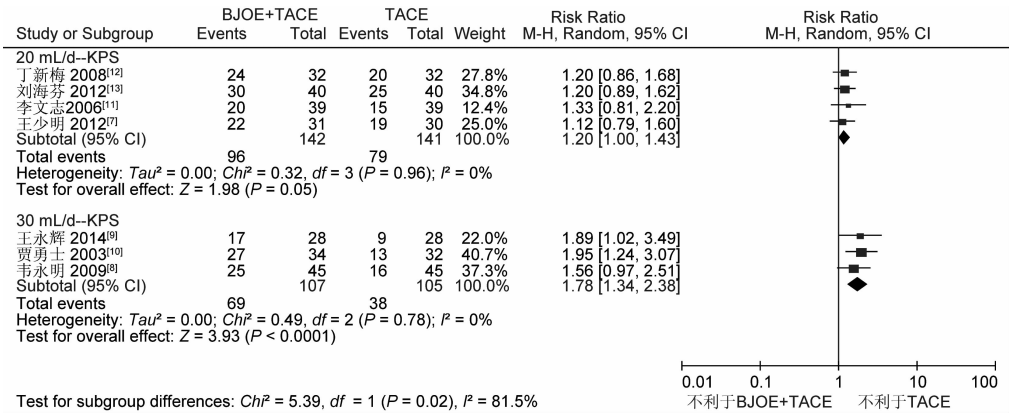


图3 BJOE联合TACE与单纯TACE近期生活质量改善情况比较森林图

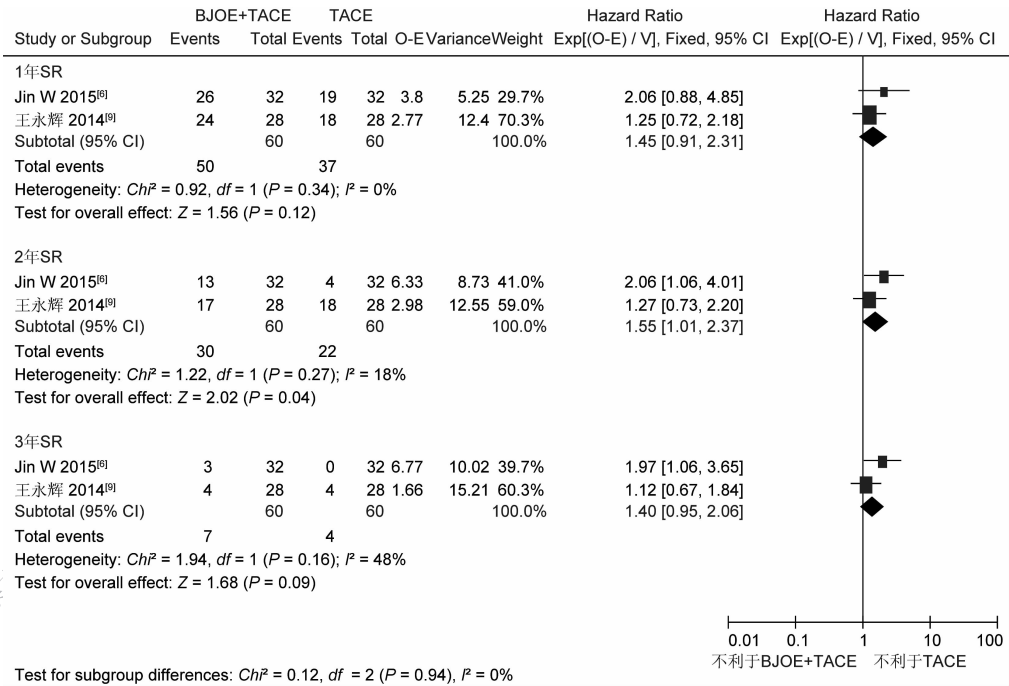


图4 BJOE联合TACE与单纯TACE年生存率比较森林图

表 3 BJOE 联合 TACE 与单纯 TACE 治疗 PLC 安全性 Meta 分析

结局指标	组别	研究数	试验组		对照组		异质性检验		统计分 析方法	Meta 分析结果	
			<i>n</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>N</i>	<i>I</i> ²	<i>P</i> 值		<i>RR</i> 值[95%CI]	<i>P</i> 值
WBC 减少	30 组	3 ^[8,9,10]	32	107	62	105	46%	0.16	M-H,Fixed	0.51[0.33, 0.81]	0.004
血小板减少	30 组	2 ^[8,9]	14	73	24	73	0%	0.52	M-H,Fixed	0.62[0.35, 1.10]	0.100
肝功能损害	30 组	2 ^[6,8]	20	77	30	77	37%	0.21	M-H,Fixed	0.68[0.38, 1.24]	0.210
胃肠道反应	30 组	2 ^[6,9]	63	108	74	107	0%	0.95	M-H,Fixed	0.85[0.71, 1.03]	0.090
中重度疼痛	30 组	1 ^[8]	11	45	19	45	/	/	M-H,Fixed	0.58[0.31, 1.07]	0.080
	20 组	1 ^[7]	10	31	11	31	/	/	M-H,Fixed	0.88[0.44, 1.76]	0.720
发热	30 组	1 ^[8]	15	45	23	45	/	/	M-H,Fixed	0.65[0.39, 1.08]	0.100
	20 组	1 ^[7]	11	31	10	30	/	/	M-H,Fixed	1.06[0.53, 2.13]	0.860

注:20 组为 BJOE 20 mL/d 剂量组;30 组为 BJOE 30 mL/d 剂量组;*n* 为不良反应例数;*N* 为总数例

组($P > 0.05$);2 年生存率高于单纯 TACE ($P < 0.05$);3 年生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

6 安全性(表 3) WBC 减少的发生率方面,3 个BJOE 30 mL/d 剂量组的研究^[8-10],包含了 212 例患者,纳入的研究间有中度异质性,但无统计学差异。异质性主要存在于贾勇士等^[10]研究 BJOE 给药方式方面,该项研究在 TACE 后的第 2 天开始 BJOE 30 mL/d 静脉给药。而另外两项研究^[8,9]是在 TACE 的当天通过肝动脉介入 BJOE 30 mL,并于 TACE 术后的第 2 天经静脉给药(BJOE 30 mL/d)。敏感性分析时发现,剔除贾勇士等^[10]研究后,组内异质性降低($P = 0.65, I^2 = 0\%$),剔除后的固定效应模型 Meta 分析结果: $RR = 0.64, 95\% CI (0.43, 0.97), P = 0.03$ 。在不剔除贾勇士等^[10]研究时,BJOE 30 mL/d 联合 TACE 所致 WBC 减少的发生危险与单纯 TACE 组间差异依然有统计学意义($P = 0.004$)。即无论剔除与否,相比单纯含铂三药 TACE,BJOE 30 mL/d 联合 TACE 治疗 PLC 能有效降低 WBC 减少的发生,结果都是较稳定的。BJOE 30 mL/d 联合 TACE 治疗 PLC 其余不良反应发生率有降低的趋势($RR < 1$),但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

7 发表偏倚(图 5) 被纳入的 8 个研究均报告了近期有效率。发现各组内数据均靠近中线;但从 BJOE 不同剂量层级看,层内研究并不是对称分布。

讨 论

传统 TACE 用药从当初的单药化疗方案发展为现在的多以铂类为主的多种化疗药物与碘油混合后灌注化疗,必要时加明胶海绵等栓塞肿瘤的主要动脉血供^[14]。TACE 伴随骨髓抑制、肿瘤的耐药性增多、肝功能损害较大等弊端长期存在。而 BJOE 可抑制肝癌 HepG2 细胞和 Huh7 细胞的增殖、通过阻滞细胞周期于 G₀/G₁期诱导细胞凋亡^[15]、保护骨髓抑制、提高

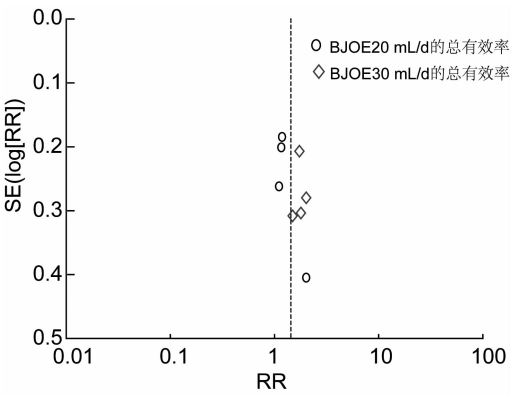


图 5 BJOE 联合 TACE 与单纯 TACE 治疗 PLC 总有效率漏斗图

细胞免疫^[16]、逆转多药耐药^[17,18]等作用。所以 BJOE 联合 TACE 治疗 PLC 的机制和优势同上述机制有密切关系。

本 Meta 分析结果显示:BJOE 20 mL/d 条件下的联合治疗方案疗效不确定,而 BJOE 30 mL/d 联合 TACE 方案却能提高近期疗效及 2 年生存率、改善患者生活质量、降低 WBC 减少的发生率。与量效关系有关的指标主要有阈剂量、效能、效价强度、半数有效量、治疗指数等^[19]。单从 BJOE 角度看,本次研究中的量效关系特点主要有:(1)量效关系指标不明确。BJOE 含有包括油酸、亚油酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸和蜡酸等多种化合物^[20]。这种复杂的构成体系给量效关系研究带来极大的挑战。(2)BJOE 的质量与产地、采收时间、制剂方法等密切相关,其量效关系会受这些因素的影响。(3)BJOE 作为中药注射剂具备一定的成品合格标准,使得今后开展剂量相关性研究更加可行。本系统评价所纳入的 8 个 RCT 原始数据均来源于中国大陆,所有研究均未对随机细节及盲法进行明确报道,表明其在方法学上有一定的局限性;只有 2 项研究^[6,9]报告了无失访,其他研究均未报告失访情况,削弱了本系统评价在远期疗效和安全性评价中的

证据强度;本次纳入研究的 TACE 化疗方案中将化疗药物种类限定在 3 种以内,但不同化疗药物组合的差异造成临床异质性依然客观存在。尽管所有研究按照评价标准^[4]评级为 B 级,但由于肿瘤治疗的特殊性,难以采用随机方案、分配隐藏和盲法,仍可认为是较高质量的 RCT。按照 BJOE 剂量水平进行分层后,层内两组间基线水平更加一致,更具有可比性。漏斗图检验结果发现发生发表偏倚的可能性较小,但不排除存在其他偏倚的可能。

针对本系统评价纳入研究的局限性,对以后的临床研究提出以下建议:(1)详细报告随机序列产生方法和随机分配隐藏以及盲法的实施情况;(2)在报告中最好能明确说明分析方法,是属于完成治疗分析、意向性治疗分析还是接受治疗分析。(3)统一各种诊断和安全性评价的相关标准,对于检验、测量项目务必说明其检测工具、方法和标准,(4)详细记录不良反应,结合统计学方法分析不良反应发生概率,避免描述性报告。(5)加强对长期疗效和安全性指标的观测和记录,详细报告失访。(6)重视 BJOE 在临床应用中的剂量效应并开展相关研究,使其更加合理有效地应用于肝癌患者。

参 考 文 献

- [1] 侯恩存, 陆运鑫. 中药联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(3): 225-227.
- [2] Zhai XF, Qiao CX, Liu Q, et al. Quality assessment of clinical research on liver cancer treated by intra-arterial infusion of Chinese medicine[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(11): 870-875.
- [3] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. Cancer, 1981, 47(1): 207-214.
- [4] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated September 2011] Links Export Central Citation [EB/OL]. <http://www.cochranehandbook.org>.
- [5] 周支瑞, 张天嵩, 李博, 等. 生存曲线中 Meta 分析适宜数据的提取与转换[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(3): 243-247.
- [6] Jin W, Han H, Zhou S, et al. Therapeutic efficacy of *Brucea javanica* oil emulsion (BJOE) combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) in patients with primary liver cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18954-18962.
- [7] 王少明. 鸦胆子油乳联合三氧化二砷介入治疗原发性肝癌的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [8] 韦永明, 宛新安, 王银华, 等. 鸦胆子油乳配合 TACE 治疗原发性肝癌 45 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(11): 129-130.
- [9] 王永辉, 涂建飞, 朱延焱, 等. 鸦胆子油乳剂联合经导管肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌 28 例临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(1): 20-23.
- [10] 贾勇士, 吴树强, 钦志泉, 等. 鸦胆子油乳配合介入治疗原发性肝癌的临床分析[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(7): 683-684.
- [11] 李文志, 冯汝就. 鸦胆子油乳注射液联合 TACE 治疗原发性肝癌的临床疗效观察[J]. 中药材, 2006, 29(6): 632-633.
- [12] 丁新梅, 武长军, 王鹤鹏. TACE 联合鸦胆子油乳注射液治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(14): 3314-3315.
- [13] 刘海芬. 中药鸦胆子油在肝动脉灌注化疗栓塞术治疗肝癌的临床应用[J]. 中国中医药咨讯, 2012, 4(5): 307-308.
- [14] 覃怀成, 孔勇. 中晚期肝癌的 TACE 治疗进展[J]. 北方药学, 2011, 8(4): 35-36.
- [15] 白冰, 孙世波, 陈宇楠, 等. 鸦胆子油对人肝癌细胞增殖的抑制作用及机制[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(8): 1177-1181.
- [16] 王海勇, 喻光懋, 崔健, 等. 鸦胆子油乳注射液联合化疗对晚期肺癌患者免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(5): 586, 591.
- [17] 丁雨钦. 鸦胆子油联合 siRNA-ERCC1 对 A549/DDP 细胞的耐药逆转作用[D]. 河北: 承德医学院, 2013.
- [18] 陈丹, 陈萍, 祝敏, 等. 鸦胆子油乳对人卵巢癌耐药细胞 A2780/DDP 的耐药逆转作用[J]. 中国中医急症, 2009, 18(4): 598-599.
- [19] 罗辉, 刘建平. 中药复方剂量效应关系临床研究的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 832-836.
- [20] 宋萍, 章燕君, 何萍, 等. 鸦胆子油乳注射液的临床药物利用研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(27): 268-270.

(收稿: 2016-07-28 修回: 2017-06-09)

责任编辑: 赵芳芳