

薏苡仁油抗头颈部癌的药理作用和临床应用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 薏苡仁油及其有效成分薏苡仁酯具有直接的抗头颈部癌作用, 也可通过提高机体的免疫功能间接杀伤癌细胞。其与放疗或化疗药联用, 不仅可以对抗放、化疗抑制免疫功能等不良反应, 提高患者的生存质量, 甚至可以提高癌灶缓解率, 减少肿瘤复发, 延长生命, 具有开发成抗头颈部癌新药的潜力。综述薏苡仁油抗头颈部癌的药理作用、作用机制及临床应用的研究进展。

关键词: 薏苡仁油; 薏苡仁酯; 头颈部癌; 药理作用; 临床应用

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)02-0171-05

Advances in studies on pharmacological effects and clinical application of *Coicis Semen* oil against cephalocervical cancer

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

Abstract: *Coicis Semen* oil and its active constituent coixenolide not only have the directly effect on kill cephalocervical cancer, but also have the indirect anti-cancer action by enhancement of immune function. In combination with chemotherapy or radiotherapy, it could reduce the adverse reactions of chemotherapy or radiotherapy, such as inhibition of immune function, increase living quality, enhance remission rate of cancer focus, decrease tumorous recurrence, and prolong life. Therefore, it has great potential for development into new drug against cephalocervical cancer. The research advances in the pharmacological effects, mechanism, and clinical application of *Coicis Semen* oil against cephalocervical cancer are reviewed in this paper.

Key words: *Coicis Semen* oil; coixenolide; cephalocervical cancer; pharmacological effects; clinic application

薏苡仁在中医被用作利水渗湿药, 现代研究发现其具有镇痛、抗炎、免疫调节、抗溃疡、降血糖和减肥等药理作用^[1-3]。薏苡仁的抗肿瘤研究始于20世纪50年代, 直到1995年薏苡仁油注射用乳剂即康莱特注射液(含薏苡仁油10%)才被国家正式批准用于抗癌。注射用薏苡仁油是用超临界CO₂萃取法从薏苡仁中提取到的脂肪油, 其功效与主治为益气养阴、消癥散结, 适用于不宜手术的气阴两虚、脾虚湿困型原发性非小细胞肺癌及原发性肝癌, 配合放、化疗有一定的增效作用, 对中晚期肿瘤患者具有一定的抗恶病质和止痛作用^[3-5]。本文综述薏苡仁油抗头颈部癌(主要为抗鼻咽癌)的药理作用与作用机制以及临床应用, 以扩大其抗癌的新适应症。

1 药理作用

1.1 抗鼻咽癌

给移植人鼻咽癌CNE-2Z细胞的裸鼠ip薏苡仁

油有效成分薏苡仁酯0.1~100 μmol/kg, 1次/d, 共5 d, 休息2 d开始下一疗程, 共3个疗程。结果可剂量相关地抑制肿瘤生长, 相对效力是5-氟尿嘧啶的20.2%, 但薏苡仁酯对骨髓粒单系造血细胞无毒性。预先给予薏苡仁酯15 d后停药2 d, 再接种人鼻咽癌CNE-2Z, 则无抗癌作用^[6]。给左后肢爪垫皮下荷CNE-2Z细胞瘤裸鼠ip薏苡仁酯0.01~1 μmol/kg, 1次/d, 给药5 d, 第6天接受⁶⁰Co单次照射, 第7天照射后测肿瘤体积, 薏苡仁酯可剂量相关地抑制肿瘤生长, 即提高放射抗癌作用, 1 μmol/kg组的增敏率为26.3%;且剂量相关地延长肿瘤体积修复到照射前水平所需的时间, 1 μmol/kg组损伤修复时间延长率为36.4%^[7]。

用同位素³H-胸苷掺入法测得薏苡仁酯抑制人鼻咽癌CNE-2Z细胞增殖的半数抑制浓度(IC₅₀)为12.42 μmol/L, 相对效力是顺铂的23.7%, 不仅

收稿日期: 2011-09-07

作者简介: 张明发, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: (021)68928846 E-mail: zhmf_my@126.com

是剂量相关地而且是时间相关地抑制 CNE-2Z 细胞生长, 使癌细胞在对数生长期的倍增时间延长 40.0%; 且抑制癌细胞生长的浓度并不抑制小鼠正常骨髓有核细胞生长^[8]。2 次微量细胞克隆形成法测得薏苡仁酯抑制 CNE-2Z 细胞增殖的 IC₅₀ 分别为 17.46、9.93 μmol/L^[9-10]。

无效浓度的薏苡仁酯能增强平阳霉素或 5-氟尿嘧啶杀伤 CNE-2Z 癌细胞作用, 使化疗药时-效曲线和量-效曲线左移, IC₅₀ 下降; 但薏苡仁酯对化疗药的增敏作用有选择性, 不增强化疗药对正常小鼠骨髓有核细胞的毒性作用^[11-12]。以不同的剂量比联合应用薏苡仁酯和平阳霉素, 发现在同一剂量水平, 剂量比越小, 杀死 CNE-2Z 癌细胞的效应越大。在同一效应水平, 剂量比越小, 所需的剂量也越小。其中薏苡仁酯与平阳霉素的浓度比为 4:1 时, 全部产生协同效应, 浓度比为 5:1~6:1 时, 合用的比值越大, 浓度越高, 联合效应则由协同→相加→拮抗。此实验结果为临床联合用药提供参考^[9]。

薏苡仁酯对癌症放疗也有增敏作用, 可浓度相关地增强射线杀伤 CNE-2Z 作用, 也可浓度相关地减少放射剂量, 使 CNE-2Z 细胞的放射-存活曲线左移, 该曲线中直线部分存活分数每下降 63% 所需的照射剂量、准阈剂量和直线部分外延至 Y 轴的截距值下降, 增效比提高。提示薏苡仁酯能抑制此癌细胞亚致死损伤修复和降低射线杀伤癌细胞的阈剂量, 两者联用可产生协同抗癌效应。放射前后联用薏苡仁酯并不影响两者之间的协同作用, 也提示临床应用薏苡仁酯不必受照射时间的限制^[13-14]。由于耐放射癌细胞不少是乏氧细胞, 为此李毓等^[15]又进行薏苡仁酯对 CNE-2Z 细胞乏氧照射增敏作用研究, 实验获得的各项数据与上述有氧条件下的结果相一致, 即也可提高乏氧 CNE-2Z 细胞对放射的敏感性, 薏苡仁酯浓度在 0.1~1 μmol/L 时可使放射剂量减少 10.7%~35.7%。

1.2 抗舌鳞癌

给裸鼠皮下接种人舌鳞癌 TscCa 细胞后, 隔日 1 次, 共 5 次 ip 薏苡仁油 2.5 g/kg, 以后每周注射 1 次, 第 8 周时薏苡仁油显著抑制肿瘤体积和瘤质量增长, 瘤质量抑制率为 79.8%, 接近于 0.2 mg/kg 平阳霉素阳性对照组的 83.3%^[16]。

1.3 抗口腔鳞癌和喉癌

两家实验室测试了薏苡仁油体外抗人口腔鳞癌 KB 细胞增殖作用, IC₅₀ 分别为 2.54、2.26 g/L^[17]。

薏苡仁油也浓度相关地抑制人喉癌 Hep-2 细胞增殖, 在 2 g/L 时抑制率为 51.3%^[18]。薏苡仁酯在 5、10、20 μmol/L 时浓度相关地抑制 Hep-2 细胞增殖并诱导细胞凋亡^[19]。

2 作用机制

2.1 抑制肿瘤细胞的细胞周期

薏苡仁酯在低浓度、短时间作用时, 使 CNE-2Z 癌细胞阻滞于细胞周期的 S 期, 在高浓度、长时间作用时则停留在 G₂/M 期, 提示薏苡仁酯既阻止癌细胞内 DNA 复制, 也阻止癌细胞分裂^[10], 也可能通过破坏癌细胞的 DNA, 引起喉癌 Hep-2 细胞凋亡, 抑制癌细胞分裂与增殖^[18]。

2.2 抑制肿瘤细胞的血管形成

虽然至今未见有关薏苡仁油抑制头颈部癌组织内血管形成的报道, 但 ip 薏苡仁油 0.625~2.5 g/kg 可剂量相关地抑制 S180 肉瘤增殖的同时, 也剂量相关地减少肉瘤内微血管数及瘤体血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的表达^[20]。给腋下移植 Lewis 肺癌小鼠 ip 薏苡仁油 0.625、1.25、2.5 g/kg 同样能剂量相关地抑制癌组织中的血管内皮生长因子-C 的 mRNA 及其蛋白表达^[21]。给角膜碱烧伤大鼠滴眼 10 mg 薏苡仁油、4 次/d 或球结膜下隔天注射 10 mg, 共 3 周, 均能抑制烧伤角膜的血管内皮生长因子表达和新生血管生长, 其中球结膜下注射给药组的抑制作用强于滴眼给药组^[22]。体外培养实验也发现 1 g/L 薏苡仁油也抑制正常大鼠离体主动脉中新生微血管数量的增加^[23]。推测抑制肿瘤内血管形成可能也是薏苡仁油抗头颈部癌的作用机制之一。

2.3 提高机体免疫功能

除上述直接针对头颈部癌的作用机制外, 薏苡仁油也通过提高机体免疫功能杀伤肿瘤细胞。薏苡仁油在体外对小鼠脾淋巴细胞增殖有促进作用, 对小鼠自然杀伤细胞 (NK 细胞) 活性有激活作用。给小鼠 ip 薏苡仁油 0.625、1.25 g/kg、连续 7 d 可明显提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞功能。给荷白血病 L1210 细胞的小鼠 iv 薏苡仁油 0.625、1.25、2.5 g/kg 共 7 d, 能剂量相关地促进荷瘤小鼠脾淋巴细胞增殖、NK 细胞活性和刀豆球蛋白 A 诱导脾细胞产生白介素 (IL)-2。无论有无脂多糖诱导, 薏苡仁油都浓度相关地促进小鼠体外巨噬细胞生成和分泌 IL-1。给小鼠 iv 或 ig 薏苡仁油 2.5 g/kg 共 7 d 也都能促进脂多糖诱导巨噬细胞合成和分泌 IL-1,

都能对抗腹腔注射环磷酰胺抑制巨噬细胞合成和分泌 IL-1, 对三尖杉酯碱和环磷酰胺引起的白细胞减少都有升高作用^[17]。给荷肺癌 Lewis 细胞的小鼠 ig 薏苡仁油 2.5、5、10 mL/kg 7 d 或 10 d, 可剂量相关地促进脾淋巴细胞增殖、NK 细胞活性和刀豆球蛋白 A 诱导脾细胞产生 IL-2, 升高被环磷酰胺减少的荷肉瘤 S180 细胞小鼠的白细胞数^[24]。当荷肺腺癌 LA795 细胞的小鼠进入恶病质状态时 ip 薏苡仁油 5 g/kg、共 7 d, 能明显阻止癌症恶病质小鼠体质量下降、增加摄食量、延长生存期、延缓肿瘤生长、下降被进一步升高的血清肿瘤坏死因子和 IL-1 水平, 但升高 IL-6 水平。也明显升高被进一步抑制的脾淋巴细胞增殖反应和 NK 细胞活性^[25-26]。

从癌症患者胸水中分离出自体瘤细胞和 T 淋巴细胞 (即肿瘤浸润淋巴细胞) 并传代培养。肿瘤浸润淋巴细胞在培养液内 7 d 左右相继死亡, 而薏苡仁油 (最适质量浓度为 24 g/L) 可使肿瘤浸润淋巴细胞体外长期存活 (>17 d), 在 10 d 内使此 T 淋巴细胞持续扩增, 并在 11~15 d 保持较高水平, 扩增后的肿瘤浸润淋巴细胞对体外患者自体瘤细胞和人红白血病 K562 细胞的杀伤活性显著高于新鲜采集的肿瘤浸润淋巴细胞。给荷肝癌腹水型 Hepa 细胞小鼠隔天 ip 1×10^6 个用薏苡仁油扩增后的肿瘤浸润淋巴细胞 (共 3 次), 使荷瘤小鼠生长期明显延长、生命延长率为 17.3%。作用类似于重组 IL-2, 具有生物反应调节功能。说明薏苡仁油提高机体免疫功能也是其抗肿瘤的机制之一^[27]。

薏苡仁酯也是薏苡仁油的免疫调节活性成分。给裸鼠 ip 薏苡仁酯 0.1、1、10、100 $\mu\text{mol/kg}$, 在剂量相关地抑制其体内移植的人鼻咽癌 CNE-2Z 细胞生长同时, 也剂量相关地恢复被降低的 NK 细胞活性, 但不提高正常裸鼠的 NK 细胞活性^[6]。薏苡仁酯也可通过抑制荷瘤 (S180、艾氏腹水癌细胞、白血病 L615 细胞) 小鼠红细胞膜 Na^+/K^+ -ATP 酶活性的升高, 剂量 (125、250、500 mg/kg, ig) 相关地提高被上述 3 种肿瘤降低的红细胞免疫黏附功能 (即提高被降低的红细胞 C_{3b} 受体花环率和促进率, 降低被升高的红细胞免疫复合物花环率和红细胞 C_{3b} 受体花环抑制率)^[28-29]。

3 临床应用

3.1 联合用药治疗鼻咽癌

40 例 II~III 期鼻咽癌患者接受常规放疗, 总辐射剂量为 70 Gy。其中 20 例隔日静脉滴注薏苡仁油

10 g, 总剂量为 200 g。结果两组的癌灶缓解率均为 100%, 其中薏苡仁油组的完全缓解率为 75%, 单纯放疗组为 65%, 两组之间无明显差异。两组的症状和体征改善也无明显差异, 但薏苡仁油的加用明显提高了单纯放疗造成的白细胞数和 CD4/CD8 比值下降^[30]。

62 例 III~IV 期晚期鼻咽癌并伴有颈和锁骨上淋巴结转移患者接受常规放疗, 其中 31 例在放疗开始时静脉滴注薏苡仁油 20 g、1 次/d、21 d 为 1 个疗程, 共 2 个疗程。结果加用薏苡仁组癌灶缓解率为 93.6% (29/31), 稍高于单纯放疗组的 83.9% (26/31); 但局部淋巴结放疗消失剂量, 薏苡仁组平均为 45.5 Gy, 明显低于单纯放疗组的 63.5 Gy, 说明薏苡仁油联合放疗可以加快肿瘤消失, 减少放疗剂量。卡氏评分生存质量提高率为 71.0% (22/31) 也明显高于单纯放疗组的 19.4% (6/31)。薏苡仁油的联用, 明显对抗放疗对病人的不良反应, 使恶心呕吐 (35.5%)、白细胞下降 (16.1%) 和口腔黏膜炎 (45.2%) 的不良反应发生率均减少一半左右^[31-32]。

60 例 IV 期伴有远处转移的晚期鼻咽癌患者接受 PFB (顺铂、5-氟尿嘧啶、平阳霉素) 方案化疗 3 个疗程, 其中 30 例加静脉滴注薏苡仁酯注射液 200 mL, 1 次/d, 直至化疗结束。薏苡仁酯组的近期癌灶缓解率 86.7% (26/30) 明显高于单纯化疗组的 63.3%。与单纯化疗组相反, 薏苡仁酯组使 T 淋巴细胞亚群 CD3、CD4 和 CD4/CD8 值显著升高, 也使 NK 细胞活性和 IL-2 活性显著提高。薏苡仁酯也明显对抗 PFB 方案引起的白细胞数下降。随访 1 年的远期疗效: 30 例加薏苡仁酯组中无瘤生存 5 例、病情稳定 20 例、恶化 3 例、死亡 2 例, 明显优于 30 例化疗对照组的 0、16、7、7 例。加用薏苡仁酯组患者的生存质量也明显优于对照组, 提示薏苡仁酯能抑制鼻咽癌复发, 延长化疗的缓解期^[33]。

3.2 治疗晚期癌症恶病质和恶性胸水、腹水

癌症恶病质是癌症患者的一个主要并发症, 其主要临床表现为食欲不振、极度消瘦、贫血、无力和衰竭等, 50% 以上的患者死于恶病质。静脉滴注薏苡仁油 20 g、1 次/d、共 20 d, 可使 37 例恶病质患者的卡氏评分生存质量由治疗前的平均 43.6 分提高至 59.1 分, 评分提高者共 28 例, 占 75.7%。治疗后进食量增加者 24 例 (64.9%)、减退者 2 例 (5.4%)。与食欲增加相一致, 治疗后平均体质量由治疗前的 52.3 kg 提高至 55.1 kg, 体质量增加 20 例

(54.1%)、下降 2 例 (5.4%)。虽不明显提高患者的白细胞、血红蛋白、血小板, 但能明显提高机体免疫功能, 使 CD8 水平明显下降, CD3、CD4 和 CD4/CD8 水平明显升高^[34]。黄曙等^[35-36]将薏苡仁油剂量改为 10 g 并配合胃肠外营养混合液, 1 次/d、共 20 d, 使 31 例和 36 例恶病质患者的卡氏评分生存质量明显高于各自的营养混合液对照组, 明显提高血清白蛋白和体质量; 治疗期间厌食症状改善率分别为 54.8%和 51.4%、疼痛缓解率分别为 58.8%和 57.1%、癌因性发热缓解率分别为 64.3%和 50.0%。改善癌因性疲乏的疗效方面, 薏苡仁油也明显优于对照组^[36]。

李相勇等^[37]将薏苡仁油 20 g、1 次/d、20~40 d 静脉滴注, 可使晚期癌症患者并发的恶性胸水消退和呼吸困难缓解。魏卫等^[38]报道胸腔内注射薏苡仁油 10 g, 每周 1 次, 用药 1~3 次, 胸水消退和症状缓解持续 4 周以上的有效率为 80.6% (25/31), 无不良反应。林华明^[39]报道胸腔内注射薏苡仁油 10 g, 每周 1 次, 连续 2~4 次, 治疗期间静脉滴注薏苡仁油 10 g, 1 次/d, 共 10 d, 胸水消退的有效率 77.3% (24/31), 与胸腔内注射顺铂 40~80 mg, 每周 1 次, 连续 2~5 次的有效率 71.4% (15/21) 相当; 但薏苡仁油组在注射药物过程中没有胸闷、恶心、呕吐等不良反应, 仅 1 例出现低热, 而顺铂组出现发热、恶心、呕吐、食欲不振、胸闷、骨髓抑制、转氨酶升高等不良反应。将两药联合胸腔内注射, 有效率可提高至 86.7% (13/15), 生存质量改善率提高至 73.3% (11/15), 均明显优于顺铂胸腔内给药组^[40]。

单侧胸腔内注射顺铂 60 mg, 每周 1 次, 共 1~2 次, 控制癌性胸腔积液和症状缓解持续 4 周以上的有效率为 56.5% (13/23), 其中完全缓解率 34.8% (8/23), 患者平均存活期为 8 个月。如联合薏苡仁油 20 g 胸腔内注射, 并静脉滴注 10 g、1 次/d、21 d, 有效率提高至 85.2% (23/27), 其中完全缓解率为 51.9% (14/27), 平均存活期为 10 个月^[41]。胸腔内注射凝血酶也可提高胸腔内注射薏苡仁油治疗恶性胸水的疗效^[42]。这些都提示薏苡仁油能控制癌性胸水的生成。

每周 1 次 ip 顺铂、连续 2~3 次, 癌性腹水消退至少 50%以上, 维持 4 周以上的有效率为 76.9% (20/26), 治疗后卡氏评分生存质量提高率为 30.8% (8/26)。如联合静脉滴注薏苡仁油 20 g/d, 则有效率提高至 83.3% (25/30); 而卡氏评分提高率为

70.0% (21/30)^[43]。顺铂加 5-氟尿嘧啶腹腔内注射治疗腹水癌的有效率为 50.0% (12/24)。如同时 ip 薏苡仁油 10 g、每月 1 次, 连用 2 次的有效率可提高至 67.9% (19/28)^[44]。这些临床研究证明薏苡仁油可以治疗癌性腹水。

4 结语

薏苡仁油本身具有直接的抗头颈部癌作用, 也可通过提高机体的免疫功能间接杀伤癌细胞。与放疗或化疗药联用, 不仅可以对抗放、化疗抑制免疫功能等不良反应, 提高病人的生存质量, 甚至可以提高癌灶缓解率, 减少肿瘤复发, 延长生命。

活化过氧化物酶体增殖因子激活受体 (PPARs) 可稳态平衡糖、脂代谢, 可产生抗炎、促进细胞凋亡和抑制生长的抗肿瘤等生物活性。薏苡仁油有降糖降脂和抗肿瘤作用^[2]。已从薏苡仁中分离到 6 种 PPARs 激动剂, 均属羟基不饱和脂肪酸, 其中 9-羟基-(10E,12E)-十八碳二烯酸的作用最强^[45-46]。这些羟基不饱和脂肪酸可能也是薏苡仁油中的抗肿瘤活性成分, 但此推测还需以后的研究来证实。

参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁的药理研究进展 [J]. 上海医药, 2007, 28(8): 360-363.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁的降糖降脂作用研究进展 [J]. 中国执业药师, 2011, 8(3): 12-15.
- [3] 杨红亚, 王兴红, 彭 谦. 薏苡仁抗肿瘤活性研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(8): 附 7-附 9.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁油 (康莱特) 治疗肺癌的临床研究进展 [J]. 中国执业药师, 2009, 6(7): 22-25.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁油抗肝癌药理作用与临床应用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(6): 422-425.
- [6] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁油抗消化系统肿瘤的基础和临床研究 [J]. 中国执业药师, 2011, 8(8): 19-23.
- [7] 李 毓, 胡笑克, 吴棣华, 等. 薏苡仁酯对人鼻咽癌细胞裸鼠移植瘤的治疗作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2001, 28(5): 356-358.
- [8] 李 毓, 胡笑克. 薏苡仁酯对人鼻咽癌细胞裸鼠移植瘤的放射增敏作用 [J]. 华夏医学, 2005, 18(2): 147-148.
- [9] 胡笑克, 李 毓, 高 敏, 等. 薏苡仁酯对人鼻咽癌细胞体外增殖的影响 [J]. 癌症, 1999, 18(6): 730.
- [10] 陈 宁, 李 毓, 熊带水. 薏苡仁酯和平阳霉素抑制鼻咽癌细胞增殖的相互作用 [J]. 华夏医学, 2003, 16(1): 11-13.
- [11] 李 毓, 胡祖光, 胡笑克. 薏苡仁酯对人鼻咽癌细胞周期的影响 [J]. 华夏医学, 2004, 17(2): 131-132.
- [12] 陈 宁, 李 毓, 邱健行, 等. 薏苡仁酯对 5-氟尿嘧啶

- 抑制人鼻咽癌细胞增殖的增效作用 [J]. 中医药研究, 1999, 15(6): 45-46.
- [13] 冯惠强, 邱健行, 陈宁, 等. 薏苡仁对平阳霉素抑制人鼻咽癌细胞增殖的增效作用 [J]. 华夏医学, 2001, 14(3): 257-259.
- [14] 胡笑克, 李毓, 吴棣华, 等. 薏苡仁酯对人鼻咽癌细胞的放射增敏作用 [J]. 中山医科大学学报, 2000, 21(5): 334-336.
- [15] 李毓, 胡笑克, 胡祖光, 等. 薏苡仁酯对人鼻咽癌细胞辐射效应的协同作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2000, 27(3): 161-162.
- [16] 李毓, 胡笑克, 熊带水, 等. 薏苡仁酯对人鼻咽癌细胞乏氧照射的增敏作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(5): 269-271.
- [17] 邓丽. 康莱特注射液对舌癌细胞株 Tscca 裸鼠抑制作用的研究 [J]. 济宁医学院学报, 2001, 24(2): 42-43.
- [18] 李大鹏. 康莱特抗肿瘤的研究论文集 [M]. 杭州: 浙江大学出版社, 1998: 32-34, 45-54, 107-109.
- [19] 肖立峰, 张天虹, 刘江涛, 等. 中药薏苡仁酯作用喉癌 Hep-2 细胞的体外研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2004, 38(3): 252-253.
- [20] 王广丽, 郑敏. 薏苡仁酯对人喉癌 Hep-2 细胞增殖和凋亡的作用 [J]. 中国临床康复, 2006, 47(10): 110-111.
- [21] 冯刚, 孔庆志, 黄冬生, 等. 薏苡仁注射液对小鼠移植性 S180 肉瘤血管形成作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(4): 229-230.
- [22] 张爱琴, 孙在典, 马胜林, 等. 康莱特注射液对 Lewis 肺癌小鼠 VEGF-C 蛋白及 mRNA 表达的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2008, 8(1): 5-6.
- [23] 张霞, 黄明汉, 曾静. 薏苡仁提取液抑制大鼠角膜新生血管的实验研究 [J]. 广西医科大学学报, 2011, 28(1): 35-38.
- [24] 姜晓玲, 张良, 徐卓玉, 等. 薏苡仁注射液对血管形成的影响 [J]. 肿瘤, 2000, 20(4): 313-314.
- [25] 姚玉龙, 陈秀华, 任文龙, 等. 康莱特软胶囊对小鼠的免疫促进作用研究 [J]. 中国新药与临床药理, 2002, 13(4): 233-235.
- [26] 邓松华, 徐振山, 刘爱国, 等. 康莱特注射液对肿瘤恶病质试验模型的细胞免疫功能影响 [J]. 中国药理学通报, 1998, 14(5): 445-447.
- [27] 李同度, 刘爱国, 牛旗, 等. 康莱特抗癌症恶病质实验研究 [J]. 中国肿瘤临床, 1998, 25(2): 131-132.
- [28] 吴良村, 陈良良, 李庆霞, 等. 康莱特对肿瘤浸润淋巴细胞的体外扩增及抗肿瘤作用的研究 [J]. 中国医药学报, 2004, 19(11): 656-658.
- [29] 杨生, 王英杰, 张闻. 薏苡仁酯对荷瘤小鼠红细胞免疫功能的影响 [J]. 黑龙江医药, 1999, 12(6): 343-345.
- [30] 张闻, 李常国, 张旗军. 薏苡仁酯对荷瘤小鼠 Na^+ , K^+ -ATPase 活性的影响 [J]. 黑龙江医药, 2000, 13(2): 89-91.
- [31] 许炳育, 张鸿未. 康莱特注射液与放疗合并治疗鼻咽癌临床观察 [J]. 实用肿瘤杂志, 1998, 13(4): 238-240.
- [32] 魏哲辉, 王卫东. 康莱特在晚期鼻咽癌围放疗期作用临床分析 [J]. 徐州医学院学报, 2003, 23(5): 445-447.
- [33] 王卫东, 孙苏平, 王向东. 康莱特对晚期鼻咽癌放疗疗效的影响 [J]. 肿瘤防治杂志, 2003, 10(6): 635-637.
- [34] 邱健行, 陈宁, 冯惠强, 等. 薏苡仁酯配合化学药物治疗晚期鼻咽癌的临床研究 [J]. 华夏医学, 2002, 15(1): 5-7.
- [35] 姜军. 康莱特注射液治疗晚期癌症恶病质 37 例临床观察 [J]. 青海医药杂志, 2001, 31(9): 16-18.
- [36] 黄曙, 周月芬, 胡喜兰. 康莱特注射液配合胃肠外营养治疗癌症恶病质的临床观察 [J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 1999, 7(1): 27-29.
- [37] 黄曙. 康莱特注射液治疗癌因性疲乏的临床观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(3): 184.
- [38] 李相勇, 秦志丰, 魏品康. 静滴康莱特注射液配合胸腔注射干扰能治疗恶性胸水 11 例疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2001, 8(4): 84-85.
- [39] 魏卫, 金河凤. 康莱特乳剂胸腔内注射治疗恶性胸水 31 例 [J]. 延边大学医学院学报, 1999, 22(1): 52.
- [40] 林华明. 康莱特与顺铂治疗恶性胸腔积液 [J]. 河北医学, 1999, 5(7): 39-40.
- [41] 张文军, 王莉, 李红英, 等. 薏苡仁油联合顺铂治疗恶性胸腔积液的临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(6): 836-837.
- [42] 杨淑范, 吴心力, 张云鹏, 等. 康莱特联合顺铂治疗恶性胸腔积液的临床观察 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2005, 19(4): 291-292.
- [43] 王建中, 张和峰, 吴春迎, 等. 康莱特与凝血酶序贯应用治疗癌性胸腔积液的临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(3): 1752-1753.
- [44] 史振玉, 孙卫国. 康莱特联合顺铂腹腔灌注治疗恶性腹水 30 例疗效观察 [J]. 河南医药信息, 2002, 10(15): 17.
- [45] 严敏, 白晓娟. 薏苡仁油注射液联合腹腔灌注化疗药物治疗癌性腹水 28 例临床观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2008, 29(10): 20-21.
- [46] Yokoi H, Mizukami H, Nagatsu A, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands isolated from adlay seed (*Coix lachrymajobi* L. var. *mayuen* Stapf) [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(4): 735-740.
- [47] Yokoi H, Mizukami H, Nagatsu A, *et al.* Hydroxy monounsaturated fatty acids as agonists for peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(5): 854-861.