

【专论与综述】

生脉方类注射剂抗肿瘤药理及临床研究进展

鞠爱春^{1,2}, 崔子悦³, 王蕴华^{1,2}, 张燕欣^{1,2}, 李智^{1,2}, 万梅绪^{1,2*}, 李德坤^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 中国药科大学 生命科学与技术学院, 江苏 南京 210009

摘要: 生脉方类注射剂是根据经典古方“生脉散”制成的中药注射剂, 主要包括注射用益气复脉(冻干)、生脉注射液和参麦注射液等。生脉方类注射剂具有广泛的药理作用, 在改善心脏功能、保护心肌细胞、调节血压、提高机体免疫功能、抗肿瘤等方面都有广泛的应用价值。从药理研究以及临床应用两方面, 综述了生脉方类注射剂在肺癌、肝癌、脑癌、结肠癌、乳腺癌、鼻咽癌等肿瘤治疗中的研究进展, 以期该类注射剂抗肿瘤作用的深入研究以及临床应用提供参考。

关键词: 生脉方; 注射用益气复脉(冻干); 生脉注射液; 参麦注射液; 抗肿瘤作用

中图分类号: R285.5, R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)11-2289-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.001

Research progress of antitumor effects of Shengmai prescription injection

JU Aichun^{1,2}, CUI Ziyue³, WANG Yunhua^{1,2}, ZHANG Yanxin^{1,2}, LI Zhi^{1,2}, WAN Meixu^{1,2*}, LI Dekun^{1,2*}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

3. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Shengmai prescription injection is a traditional Chinese medicine injection made according to the classic ancient prescription "Shengmai Medical Powder". It mainly includes Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM), Shengmai Injection, Shenmai Injection, etc. Shengmai prescription injection has a wide range of pharmacological effects, and has a wide range of application values in improving cardiac function, protecting myocardial cells, regulating blood pressure, improving immune function and anti-tumor. In this paper, the research progress of Shengmai prescription injection in the antitumor treatment of lung cancer, liver cancer, brain cancer, colorectal cancer, breast cancer and nasopharyngeal cancer was reviewed from two aspects of pharmacological research and clinical application, in order to provide reference for the in-depth study and clinical application of the anti-tumor effect of Shengmai prescription injection.

Key words: Shengmai prescription; Yiqi Fumai Lyophilized Injection; Shengmai Injection; Shenmai Injection; antitumor

近年来,随着我国居民生活习惯、人口老龄化的日益严重,恶性肿瘤患者呈逐年增多的趋势,肿瘤已成为严重危害人类生命健康及生活质量的疾病之一^[1]。目前临床上对于肿瘤的治疗主要是在手术和放化疗的基础上,配合药物治疗为主^[2],但抗肿瘤药物可选择性少,几乎所有的化疗药物在杀死肿瘤细胞的同时都对正常组织细胞有一定的损害,寻

找疗效好而且毒副作用低的抗肿瘤药一直是肿瘤治疗中的一大难题^[3]。而中药因能调节人体自身免疫,且不良反应少,在抗肿瘤方面有独到的优势^[4]。

生脉散为中医传统名方,始源于金代名医张元素的《医学启源》,由人参、麦冬、五味子3味药组成,有益气生津、敛阴止汗功效,主治气阴两虚证^[5]。方中君药人参,有益气生津的功效;臣药麦冬,有养阴

收稿日期: 2021-07-30

第一作者: 鞠爱春,男,正高级工程师,研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

*共同通信作者: 万梅绪,高级工程师,主要从事中药安全性再评价、中药药理药效及药物警戒研究。E-mail: wanmx@tasly.com

李德坤,男,高级工程师,主要从事中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒研究。E-mail: lidekun@tasly.com

清热、润肺生津的功效,君臣合用,则益气养阴之功效益彰;佐药五味子,有敛肺止汗、生津止渴之功效^[6]。3味药合用,一补一润一敛,益气养阴、生津止渴、敛阴止汗,使气复津生、汗止阴存、气充脉复,故名“生脉”^[7]。

生脉方类注射剂是在经典古方“生脉散”基础上应用现代制剂技术制成的中药注射剂型,主要包括注射用益气复脉(冻干)、生脉注射液、参麦注射液等。其中注射用益气复脉(冻干)主要有效组成为红参、麦冬、五味子,具有益气复脉、养阴生津等功效,可改善心功能、降低脑钠肽(BNP)水平和基质金属蛋白酶(MMPs)系统活性、抑制炎症因子的释放等^[8],临床上主要用于治疗冠心病劳累型心绞痛气阴两虚证、冠心病所致慢性左心功能不全II、III级气阴两虚证等,广泛应用于心脑血管类疾病^[9]。生脉注射液的组成为红参、麦冬和五味子,具有益气养阴、复脉固脱的功效,可提高细胞免疫功能,使心肌细胞内 Ca^{2+} 内流增加、三磷酸腺苷(ATP)含量增高,从而改善心脏电活动传导系统功能^[10],临床上主要用于治疗急性心肌梗死及并发心源性休克、急性心肌梗死伴有心室功能不全、感染性休克和心律失常^[42]。参麦注射液的主要组成为红参、麦冬,具有益气固脱、养阴生津、生脉功效,可起到抗炎、抗缺血再灌注损伤、抗休克和增强免疫功能等作用^[11],临床上主要用于心力衰竭、心律不齐、不稳定性心绞痛等心血管疾病的治疗^[12]。

本文从药理作用以及临床研究两方面,综述了生脉方类注射剂在肺癌、肝癌、脑癌、结直肠癌、乳腺癌、鼻咽癌等肿瘤治疗中的研究进展,以期为该类药物抗肿瘤作用的深入研究以及临床应用提供参考依据。

1 抗肿瘤药理研究

围绕生脉方类注射剂开展的肿瘤相关药理研究主要探讨了其对肿瘤细胞增殖的抑制作用、对化疗药物的增效减毒作用、对耐药细胞耐药性的逆转作用、放射增敏作用。相关的细胞水平实验表明,生脉方类注射剂有抑制肿瘤细胞增殖的作用,其机制可能与线粒体依赖的细胞凋亡有关;动物实验则显示,生脉方类注射剂在抗肿瘤治疗中的作用主要体现在提高机体免疫力和减少化疗药物带来的毒副作用两方面,同时也具有一定的增加化疗药物疗效的作用。

1.1 肺癌

李智等^[13]探讨了注射用益气复脉(冻

干)(YQFM)联合顺铂(DDP)体外对肺癌细胞株A549增殖抑制的协同效应及作用机制。该实验使用肺癌细胞株A549细胞模型并加入含不同浓度YQFM、DDP的RPMI-1640不含血清培养基处理,以肿瘤细胞生长抑制率、细胞凋亡率、促凋亡蛋白Bax和Cleaved-caspase 3表达量为检测指标。结果显示,药物处理48 h后,与单用DDP等组比较,联合用药组(YQFM 16.25 mg/mL+DDP 1.25 $\mu\text{g/mL}$ 、YQFM 16.25 mg/mL+DDP 2.50 $\mu\text{g/mL}$ 、YQFM 16.25 mg/mL+DDP 5.00 $\mu\text{g/mL}$)细胞生长抑制率显著升高($P<0.05$),YQFM 16.25 mg/mL+DDP 2.5 $\mu\text{g/mL}$ 组细胞凋亡率显著升高($P<0.05$),YQFM 16.25 mg/mL+DDP 5.00 $\mu\text{g/mL}$ 、YQFM 16.25 mg/mL+DDP 10.00 $\mu\text{g/mL}$ 组促凋亡蛋白Bax和Cleaved-caspase 3表达量均显著升高($P<0.05$),表明YQFM联合顺铂对A549细胞的增殖存在协同抑制作用,其机制可能与诱导线粒体凋亡有关。

1.2 肝癌

盛莉等^[14]研究探讨了生脉注射液对表阿霉素的增敏作用,实验使用对数生长期肝癌HepG-2细胞模型,以细胞凋亡率和表阿霉素半数抑制浓度(IC_{50})为观察指标。结果显示,生脉注射液30 $\mu\text{L/mL}$ 联合表阿霉素0.03 $\mu\text{g/mL}$ 作用于HepG-2细胞,细胞凋亡率达到64.6%,相比于同浓度表阿霉素组和同浓度生脉注射液组分别提高了20%和60%;且单用表阿霉素作用的 IC_{50} 为(0.043 $\pm$ 0.013) $\mu\text{g/mL}$,联合生脉注射液30 $\mu\text{L/mL}$ 后表阿霉素 IC_{50} 为(0.003 $\pm$ 0.001) $\mu\text{g/mL}$,增效约14倍。以上结果表明生脉注射液可能促进了表阿霉素抑制肿瘤增殖的作用。

尹永祥等^[15]探讨了生脉注射液对阳性药5-氟尿嘧啶(5-FU)抗肿瘤增效减毒的作用。建立H22肝癌荷瘤小鼠模型进行在体实验,均ip给药,5-FU 20 mg/kg,生脉注射液3.5、7、14 mL/kg,对照组仅予等量生理盐水。以瘤质量抑制率、外周血淋巴细胞水平、免疫球蛋白产生水平、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平为主要检测指标。结果显示,生脉注射液联合5-FU各组瘤质量抑制率明显高于同剂量单用5-FU组和对照组($P<0.05$);且与对照组相比,同剂量单用5-FU组小鼠的CD3、CD4、CD4/CD8、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)水平明显降低($P<0.05$),而各生脉注射液联合5-FU组小鼠的CD3、CD4、CD4/CD8、IgG、IgM水平相比同剂量单用5-FU组明显升高($P<0.05$);与5-FU组相比,各联合用药组相对于5-FU组ALT水平均降低($P<$

0.05)。表明生脉注射液可增加5-FU的抑瘤效果,提高免疫功能,减少化疗毒副作用。

李红娟等^[16]探讨了参麦注射液对人肝癌细胞增殖及凋亡的影响。选用处于对数生长期的Hep3B肝癌细胞模型,按浓度梯度40、80、160、320 $\mu\text{L/mL}$ 给予参麦注射液,对照组为不加任何处理的Hep3B细胞。以细胞存活率、胞内活性氧(ROS)水平、细胞凋亡率、DNA损伤水平及胞浆中细胞色素C水平为检测指标。结果显示,相比于对照组,不同浓度参麦注射液均能使肿瘤细胞存活率、胞内ROS水平、DNA损伤水平及细胞凋亡率显著降低($P<0.01$);相比于对照组,不同浓度参麦注射液均能使肿瘤细胞胞浆中细胞色素C表达显著升高($P<0.05$)。该结果表明参麦注射液可抑制人肝癌细胞增殖,且可能通过升高胞内活性氧(ROS)水平而诱导DNA损伤加重,并可能诱导线粒体相关的肿瘤细胞凋亡。

薛瑞等^[17]探讨了参麦注射液对荷瘤小鼠的抗肿瘤作用及免疫功能的影响。建立荷H22移植瘤小鼠模型,用一定浓度梯度参麦注射液连续ig给药7 d。以外周血白细胞(WBC)和中性粒细胞(NEUT)比例、血清中可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)的含量、血清中白细胞介素-2(IL-2)和白细胞介素-4(IL-4)含量、刺激指数及耳廓肿胀度为检测指标。结果显示,相比于模型对照组,参麦注射液20、40、80 mL/kg组的白细胞水平,血清sIL-2R、IL-2、IL-4水平,刺激指数及耳廓肿胀度均明显提高($P<0.05$);NEUT绝对数、血清中sIL-2R含量均明显降低($P<0.05$)。该结果表明参麦注射液可通过增强机体免疫功能发挥抗肿瘤作用。

1.3 胃癌

王晞星等^[18]探索了生脉注射液含药血清对人胃癌SGC7901/VCR细胞周期、丙二醛(MDA)表达及c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号通路的影响。结果显示,生脉注射液含药血清能使耐药细胞SGC7901/VCR周期阻滞于DNA合成前,干扰细胞周期,抑制耐药细胞的增殖。该结果表明生脉注射液含药血清具有逆转耐药细胞SGC7901/VCR多药耐药的作用。

1.4 骨癌

章激等^[19]探讨了参麦注射液体外对骨肉瘤MG-63细胞生长的影响及作用机制。MG-63骨肉瘤细胞模型,分别给予10、20、40、80、160、320 $\mu\text{g/mL}$ 参麦注射液,以顺铂作为阳性对照药。以肿瘤细胞生长抑制率、细胞凋亡率、凋亡基因Caspase-3、

Caspase-9含量为检测指标。结果显示与对照组比较,给药组细胞的存活数目均显著减少($P<0.01$);40、80、160 $\mu\text{g/mL}$ 给药组细胞的凋亡率Caspase-3和Caspase-9蛋白表达量均有不同程度的升高($P<0.05$),且数值接近甚至优于顺铂组。以上结果表明参麦注射液能显著抑制肿瘤细胞的增殖,增加肿瘤细胞凋亡率,其诱导凋亡机制可能与上调Caspase-9、Caspase-12水平以及增加机体的抗氧化功能有关。

1.5 鼻咽癌

刘诗雅等^[20]探讨了生脉注射液对人鼻咽癌CNE-2细胞抗拒株及其裸鼠移植瘤的放射增敏作用以及对信号传导及转录活化因子-3(STAT3)、磷酸化细胞信号传导与转录活化因子-3(p-STAT3)蛋白表达的影响。使用对数生长期人鼻咽癌CNE-2细胞进行细胞实验,按浓度梯度(0、50、100、150、200、250、300、350、400 $\mu\text{g/mL}$)给予鼻咽癌CNE-2细胞生脉注射液24、48 h,以细胞存活率为观察指标。结果显示,随着生脉注射液浓度的增加,CNE-2细胞的存活率明显降低,给药48 h时则表现出更为明显的下降趋势。该结果表明,生脉注射液对鼻咽癌CNE-2细胞抗拒株的抑制作用与作用时间和使用剂量相关。再将鼻咽癌CNE-2细胞接种于BALB/C-nu裸鼠构建动物移植瘤模型进行在体实验,并以姜黄素为阳性对照药。分组ip不同浓度的生脉注射液,同时部分组联合放疗。以裸鼠移植瘤抑制率、裸鼠肿瘤组织HE染色结果、肿瘤组织中STAT3和p-STAT3表达量为观察指标。结果显示,生脉注射液低、高剂量组(1.83、5.49 g/kg)抑瘤率较低,与单纯照射组相比,生脉注射液低剂量组(1.83 g/kg)联合照射组抑瘤率无明显差异,而生脉注射液高剂量(5.49 g/kg)联合照射组体积抑制率及抑瘤率明显升高,肿瘤对放射治疗敏感性增加;与单纯照射组相比,生脉注射液(1.83、5.49 g/kg)联合照射组的移植瘤中细胞坏死程度更高,用药后各组中p-STAT3表达也都显著下调,其中具有显著抑瘤作用的生脉注射液高剂量(5.49 g/kg)联合照射组中的STAT3、p-STAT3表达均显著下调。该结果提示单用生脉注射液有一定抗肿瘤作用、但不明显,且生脉注射液对人鼻咽癌CNE-2细胞抗拒株CNE-2R及其裸鼠移植瘤均能起到放射增敏作用,该作用可能与抑制STAT3表达与活化相关。

1.6 提高免疫及辅助放化疗

刘晓光等^[21]探讨了注射用益气复脉(冻干)对环磷酰胺致免疫低下小鼠的影响。使用ICR小鼠进

行在体实验,尾静脉iv高、中、低剂量注射用益气复脉(冻干)(1 417.00、708.50、354.25 mg/kg)。以小鼠炭廓清功能、脾脏指数、血清溶血素水平、耳肿胀度变化、白细胞数和骨髓有核细胞数变化为检测指标。与模型组比较,高、中、低剂量注射用益气复脉(冻干)均可显著促进免疫低下小鼠的炭廓清功能($P<0.05$),且能显著增加脾脏指数和白细胞数($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001);高剂量组可显著增加溶血素的生成($P<0.05$);中、低剂量组(708.50、354.25 mg/kg)可显著增强迟发型超敏反应($P<0.05$ 、 0.01)。结果表明,注射用益气复脉(冻干)可显著改善环磷酸胺导致的小鼠免疫低下,有望成为一种新的抗肿瘤辅助用药。

王秀丹等^[22]探讨了注射用益气复脉(冻干)对阿霉素(DOX)所致大鼠急性心肌损伤保护作用。建立DOX大鼠急性心肌损伤模型,尾静脉iv预给药注射用益气复脉(冻干),无阳性对照药。以大鼠体质量、心电图、心功能、外周血心肌酶、全心质量指数、心肌细胞形态为观察指标。结果显示,与对照组比较,模型组大鼠精神状态差,体质量下降,心脏收缩功能异常,心电图显示T波、QT间期异常,血清肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、谷氨酸氨基转移酶(AST)含量均显著升高($P<0.05$),且光镜观察发现心肌细胞出现病理性改变。与模型组比较,各给药组体质量均呈明显上升趋势($P<0.05$);注射用益气复脉(冻干)低、中、高剂量(0.28、0.55、1.10 g/kg)组和红参提取物(0.21、0.42、0.85 g/kg)、麦冬提取物(0.30、1.27、2.55 g/kg)、五味子提取物(0.31、0.63、1.27 g/kg)在改善T波高耸,缓解QT间期延长,改善左心室舒张末期内径(LVDd)升高,提高心脏左室短轴缩短率(FS),缓解E/A降低,降低LDH、CK、AST水平方面,均发挥了不同程度的有效作用($P<0.05$)。该结果表明,注射用益气复脉(冻干)能够明显改善由抗肿瘤药物阿霉素引起的心肌病理性变化,未来有望用于抗肿瘤辅助治疗;红参、麦冬、五味子提取物均为保护急性心肌损伤的药效组分,且组合用药能够降低起效浓度。

2 抗肿瘤临床研究

肿瘤对于人体健康的危害主要表现为破坏组织和器官、降低机体免疫力、引起内分泌紊乱等。而目前肿瘤治疗常用的放、化疗在抑制肿瘤细胞增殖和扩散的同时又常伴有骨髓抑制、黏膜损伤、消化道反应、肝肾功能异常等不良反应^[23-24]。临床研究中通常将生脉方类注射剂与常规放、化疗联用。

大量研究结果显示生脉方类注射剂具有提高机体免疫,减少放、化疗引起的不良反应发生率、提高患者生活质量、增加化疗药物疗效等作用,有望成为新的抗肿瘤辅助药物。

2.1 肺癌

郭占芳等^[25]探讨了注射用益气复脉(冻干)对中、晚期肺癌患者免疫功能和生存质量的影响。将中、晚期肺癌并接受化疗的患者分为观察组(67例)和对照组(63例),不使用阳性对照药,对照组患者使用常规化疗,观察组在对照组的基础上加用注射用益气复脉(冻干)5.2 g,用灭菌注射用水溶解后加入生理盐水或5%葡萄糖注射液250~500 mL,1次/d,静脉滴注,2周为1个疗程,连续治疗6个疗程。以免疫功能血液指标、生活质量、疗效、身体状况、不良反应为观察指标。在治疗后,观察组患者的C-反应蛋白和白细胞的数量低于对照组,自然杀伤(NK)细胞活性、T细胞亚群中CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺、免疫球蛋白数量、生活质量评分、气虚状况改善情况显效率均高于对照组($P<0.05$)。两组患者的生存质量均有提高,观察组患者在认知功能和经济困难方面与对照组患者改善程度一致,但在其他维度方面均优于对照组。两组患者治疗后不良反应比较,观察组白细胞及血小板计数下降、血红蛋白及肝肾功能异常患者均少于对照组。结果表明注射用益气复脉(冻干)可以提高肺癌患者的机体的免疫功能,同时减少不良反应的发生,提高患者生存质量。

周建军^[26]研究了生脉注射液联合醋酸甲地孕酮分散片治疗晚期肺癌的效果及对患者生活质量的影响。对照组30例患者采用常规对症治疗,治疗组30例患者在对照组的基础上静脉滴注生脉注射液(生脉注射液50 mL溶于5%葡萄糖注射液100 mL、1次/d、14 d为1个疗程,连续用药1个疗程,间隔14 d,重复用药)联合po醋酸甲地孕酮分散片(160 mg、1次/d)进行治疗,不使用阳性对照药。两组患者均连续治疗2个疗程,结果显示治疗组进食量显著优于对照组($P<0.01$),治疗组体质量改善情况、生活质量评分改善情况均显著优于对照组($P<0.05$),两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。结果表明对肺癌晚期患者在常规对症施治的基础上佐以生脉注射液联合醋酸甲地孕酮分散片治疗可明显缓解其临床症状,对患者生活质量的提高意义重大。

此外,该课题组^[27]还探讨了生脉注射液联合胸腺五肽注射液对肺癌化疗患者的临床疗效。将化

疗治疗的中、晚期非小细胞肺癌患者随机分为观察组(35例)和对照组(35例),两组均在第1天静脉滴注多西他赛75 mg/m²、第1~3天静脉滴注顺铂25 mg/m²;化疗当天对照组静脉滴注2 mg胸腺五肽;观察组在对照组治疗基础上每天静脉滴注生脉注射液50 mL。以血小板计数、白细胞计数、肝损伤、肌肉或骨骼疼痛、(III+IV)度骨髓抑制的发生情况为观察指标,于化疗后第7、14天对临床疗效进行评价。化疗后第7天观察组血小板和白细胞计数均显著高于对照组($P<0.05$)。化疗后14 d内观察组肝损伤发生率、肌肉或骨骼疼痛发生率均显著低于对照组($P<0.05$),两组(III+IV)度骨髓抑制发生率比较差异无统计学意义。研究结果表明,与单用胸腺五肽注射液相比,联合应用生脉注射液可显著改善肺癌化疗患者的免疫功能,减少化疗引起的肝损伤以及肌肉或骨骼疼痛等不良反应的发生率。

陆新岸^[28]研究了生脉注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌生活质量及免疫功能的影响。将晚期非小细胞肺癌患者随机分成治疗组(30例)与对照组(30例),两组均选用NP方案化疗,第1天和第8天静脉滴注长春瑞滨25 mg/m²;第1~3天静脉滴注顺铂30 mg/m²;化疗期间均应用恩丹西酮止吐,4周重复1次,全部患者均连续接受2个周期以上化疗,直至病情进展。治疗组在化疗开始加用生脉注射液30 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL静脉滴注,1次/d,14 d为1疗程;间歇14 d,重复2个疗程。以疗效、生活质量、自然杀伤(NK)细胞活性、CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₃⁺/CD₈⁺为观察指标。治疗后,两组有效率、1年生存率均无统计学差异;治疗组生活质量、Karnofsky评分均显著高于对照组;治疗组NK细胞活性及CD₄⁺/CD₈⁺表达率显著优于对照组($P<0.01$)。研究结果表明生脉注射液在晚期非小细胞肺癌化疗过程中可以有效减少骨髓抑制和胃肠道反应的发生,提高患者生活质量和机体免疫功能,延长生存期。

谢永强等^[29]分析了参麦注射液对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效。将晚期非小细胞肺癌患者随机分为对照组(60例)和实验组(60例),鳞癌患者静脉滴注多西紫杉醇75 mg/m²联合顺铂75 mg/m²,21 d为1个治疗周期;腺癌和大细胞癌患者静脉滴注培美曲塞二钠500 mg/m²联合顺铂75 mg/m²,21 d为1个治疗周期。实验组在对照组化疗的基础上联合使用参麦注射液治疗45 mL/次、1次/d,1个治疗周期需要连续静脉滴注15 d。两组患者都需要连续

治疗2个周期以上。以疾病控制率、血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量、血浆中血管内皮生长因子(VEGF)水平、T淋巴细胞亚群比例、NK细胞活性等为观察指标。治疗后实验组的疾病控制率、血清TNF- α 水平、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、NK细胞比例均明显优于对照组($P<0.05$)。结果表明参麦注射液可以增强晚期非小细胞肺癌患者的免疫功能,调节患者体内TNF- α 的水平,并且联合化疗可使疗效更加显著,一定程度上提高了患者对化疗的耐受性和生活质量。

2.2 肝癌

顾宏韬^[30]探讨硫酸吗啡缓释片联合注射用益气复脉(冻干)治疗中晚期肝癌疼痛的疗效。将中晚期肝癌并硫酸吗啡缓释片治疗的患者随机分成治疗组(40例)和对照组(40例),对照组中度疼痛者 po 硫酸吗啡缓释片60 mg、1次/12 h,重度疼痛者 po 硫酸吗啡缓释片90 mg、1次/12 h;治疗组患者在对照组基础上静脉滴注0.9%生理盐水250 mL+注射用益气复脉(冻干)3.9 g/次、1次/d,两组均治疗14 d。以疼痛、生活质量、体力状况、不良反应为观察指标。治疗后,治疗组疼痛程度评分、生活质量评分、恶心、呕吐、嗜睡等不良反应的发生率均显著优于对照组($P<0.01$)。结果表明硫酸吗啡缓释片联合注射用益气复脉(冻干)治疗中晚期肝癌患者疼痛的疗效明显,同时减轻了吗啡的不良反应,提高了患者的生活质量。

2.3 脑癌

李保维等^[31]、沈有碧等^[32]探讨注射用益气复脉(冻干)对气阴两虚型脑肿瘤术后患者的临床疗效。将气阴两虚型脑肿瘤患者随机分为治疗组和对照组、各40例,治疗组在西医常规治疗及甘露醇脱水基础上,术后第1天开始加用注射用益气复脉(冻干)3.9 g加入0.9%氯化钠注射液250 mL、静脉滴注、1次/d,连续用药14 d。以临床疗效、神经功能、脑水肿吸收率及并发症发生情况为观察指标。治疗后,治疗组总有效率、肾功能异常发生率、脑水肿吸收率、神经功能缺损改善情况均优于对照组($P<0.05$)。结果表明气阴两虚型脑肿瘤患者术后采用注射用益气复脉(冻干)效果显著,可改善中医证候,有效改善神经功能,提高临床治疗效率,且不会影响20%甘露醇注射液的脱水效果。

2.4 结直肠癌

陈新超^[33]、汪孟森^[34]探讨了生脉注射液联合姑息化疗治疗晚期耐药性结肠癌的临床疗效。将因

耐药性结肠癌接受化疗的患者随机分为研究组和对照组、各35例,研究组在静脉滴注氟尿嘧啶注射液20 mg/(kg·d)的基础上sc生脉注射液4 mL/次,2次/d,治疗10 d为1个疗程,连续治疗3个疗程。无阳性对照药物。以外周血淋巴细胞膜P-糖蛋白(P-gp)含量、P-gp转阴率、临床疗效、白细胞计数、淋巴细胞亚群为观察指标。研究组患者的外周血淋巴细胞膜P-gp含量、白细胞群减少程度均显著低于对照组($P<0.05$),研究组患者的显效率、P-gp转阴率、中位生存期和1年生存率均明显优于对照组($P<0.05$)。结果表明,对于晚期结肠癌,相比于单独使用姑息化疗治疗,生脉注射液结合姑息化疗的治疗效果更好,对耐药性晚期结肠癌患者的具有逆转耐药性的作用,可有效提高患者生存率。

朱荣飞^[35]探讨了生脉注射液联合化疗治疗结直肠癌的临床疗效。将结直肠癌患者分为对照组和观察组、各30例,对照组患者第1天静脉滴注奥沙利铂100 mg/m²,第1天至第5天静脉滴注四氢叶酸200 mg/m²和5-FU 500 mg/m²;观察组在对照组的基础上加用60 mL生脉注射液溶于葡萄糖溶液中,静脉滴注、1次/d。以缓解率和不良反应情况发生率为观察指标。结果显示观察组患者的缓解率高于对照组($P<0.05$),观察组患者的骨髓抑制、胃肠反应、肝肾功能不全、脱发、神经毒性等不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。表明生脉注射液联合化疗治疗结直肠癌患者不仅能提升疗效和患者免疫功能,而且可改善患者肿瘤标志物水平和不良反应。

张权等^[36]探讨了参麦注射液联合化疗在晚期结肠癌患者治疗的临床疗效。将患者随机分为对照组和观察组(各40例),对照组采用XELOX方案化疗:第1~14天po卡培他滨片2000 mg/(m²·d),2次/d,早、晚餐后30 min服用;第1天静脉滴注注射用奥沙利铂85 mg/(m²·d)共2 h。21 d为1个化疗周期。观察组在以对照组治疗基础上再静脉滴注参麦注射液100 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL、1次/d、连续10 d。以临床疗效、生活质量、毒副反应发生情况为观察指标。观察组的临床疗效、生活质量和不良反应发生率均优于对照组($P<0.05$),结果表明参麦注射液联合化疗,可显著提高临床疗效,降低化疗毒副反应的发生率。

贾珍等^[37]探讨了参麦注射液对结直肠癌化疗患者免疫功能的影响。将结直肠癌患者随机分为研究组和对照组、各44例,全部患者给予XELOX化疗方案治疗,研究组在对照组基础上静脉滴注参麦

注射液,第1~14天1次/d、每次60 mL、3周为1个疗程,连续治疗2个疗程。以临床疗效、血液免疫指标、生活质量、不良反应为观察指标。治疗后,研究组的临床有效率、CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、NK细胞水平、生存质量水平、恶心呕吐等不良反应发生率均低于对照组($P<0.05$)。研究结果表明参麦注射液能明显提高结直肠癌化疗的疗效,改善机体免疫功能,提高患者生存质量。

2.5 乳腺癌

沈雪梅等^[38]探讨了生脉注射液对乳腺癌表柔比星多程化疗心脏毒性的改善作用。将乳腺癌患者随机分为对照组与观察组、各30例,对照组患者给予AC方案:静脉滴注表柔比星和多西他赛注射液,剂量分别为60、75 mg/m²,每3周给药1次为1个周期,持续治疗4个周期;观察组患者在对照组基础上,每次化疗前30 min静脉滴注50 mL生脉注射液。以临床疗效、心电图异常率、心肌酶谱指标水平、不良反应发生率为观察指标。治疗后,观察组肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CKMB)、肌钙蛋白T(cTnT)水平和不良反应总发生率均显著低于对照组($P<0.05$)。结果表明,在乳腺癌表柔比星多程化疗过程中联用生脉注射液,能够显著减轻化疗药物的心脏毒性,降低不良反应发生率。

张阿曼等^[39]探讨了生脉注射液对乳腺癌根治术全身麻醉患者心肌保护及免疫功能的影响。将行乳腺癌根治术的患者随机分为对照组和观察组、各40例,对照组患者于乳腺癌根治术前30 min给予苯巴比妥钠和阿托品注射,剂量分别为100、0.5 mg,随后iv芬太尼4 μg/kg、维库溴铵150 μg/kg以诱导麻醉,给氧后iv丙泊酚1.5~2.0 mg/kg进行麻醉,术中根据患者的麻醉深度用维库溴铵60~80 μg/(kg·h)麻醉维持,芬太尼1 μg/kg间断注射;观察组在对照组的基础上于麻醉前iv生脉注射液1 mL/kg。以麻醉前(T_0)、气管插管时(T_1)和手术后(T_2)患者心率(HR)、平均动脉压(MAP)、超氧化物歧化酶(SOD)水平、T淋巴细胞亚群(CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺)和NK细胞的水平为观察指标。 T_1 时,观察组的MAP和SOD水平均高于对照组($P<0.05$); T_2 时,观察组的HR、MAP和SOD水平均高于对照组($P<0.05$); T_1 和 T_2 时,观察组的CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺和NK细胞水平均高于对照组($P<0.05$)。结果表明,生脉注射液能起到保护乳腺癌根治术中全身麻醉患者的心肌功能的作用,并且能够提高机体免疫力,值得在临床中推广应用。

肖敬等^[40]探讨了参麦注射液联合化疗对晚期乳腺癌患者免疫功能及生活质量的影响。将患者随机分为对照组和观察组、各40例,对照组第1天和第8天静脉滴注环磷酰胺注射液500 mg/m²;第1天iv盐酸多柔比星注射液30~40 mg/m²;分别于第1~3天静脉滴注5-FU注射液500 mg/m²;联合静脉滴注5-FU前静脉滴注甲酰四氢叶酸钙注射液0.2 g;观察组同时静脉滴注参麦注射液60 mL溶入5%葡萄糖注射液250 mL,共3个月。以生活质量、免疫功能指标为观察指标。治疗后,观察组患者的免疫功能指标水平和生活质量评分均明显优于对照组($P<0.05$)。结果表明,参麦注射液配合化疗应用于晚期乳腺癌的治疗,能明显增强患者免疫能力,提升患者的生活质量。

2.6 鼻咽癌

杨萍^[41]探讨了同步调强放化疗联合生脉注射液治疗鼻咽癌的临床疗效。将鼻咽癌患者随机分为对照组和观察组、各52例,对照组接受同步调强放化疗治疗,静脉滴注25 mg/m²顺铂、1次/周,连续治疗6周;观察组则加用生脉注射液50 mL溶于生理盐水250 mL中静脉滴注、1次/d、1个疗程4周。以临床疗效、不良反应发生率为观察指标。治疗后,观察组与对照组相比血小板减少、血细胞减少、血红蛋白减少的发生率显著降低($P<0.05$)。结果表明,同步调强放化疗联合生脉注射液治疗鼻咽癌可以减少放、化疗引起的部分不良反应。

付盈盈等^[42]探讨了参麦注射液对晚期鼻咽癌患者化疗的辅助作用和减毒作用。将患者随机分为对照组和观察组、各50例。两组患者均采用DP化疗方案:第1天静脉滴注多西他赛注射液75 mg/m²,第1~4天避光静脉滴注顺铂注射液30 mg,停药17 d,再进行下1个周期,共化疗3个周期;观察组患者在化疗的同时使用参麦注射液50 mL稀释于5%葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注、1次/d,连续给药2周,停药1周,每3周为1个疗程,共治疗3个疗程。以临床疗效、毒副反应发生率以及生存期为观察指标。结果显示治疗后,观察组患者临床疗效、药物不良反应以及患者1、2年生存期均明显优于对照组($P<0.05$)。表明参麦注射液联合化疗应用于晚期鼻咽癌的治疗,可提高临床疗效,降低不良反应发生率,延长患者生存期。

2.7 减轻化疗药物不良反应

顾伟等^[43]探讨了生脉注射液对减轻晚期胃癌患者化疗药物副反应和改善生存质量的作用。将

患者随机分为治疗组(36例)和对照组(32例)。对照组采用ELF方案化疗:第1~5天分别静脉滴注依托泊苷80~100 mg/m²、亚叶酸钙200 mg/m²、5-FU 500 mg/m²、21 d为1个周期,共治疗2周期;治疗组化疗方案同对照组,并在化疗第1天开始用生脉注射液60 mL加入0.9%生理盐水250 mL中静脉滴注,14 d为1疗程。以近期疗效、止痛疗效、治疗后生存质量评分、毒副作用、化疗期间血白细胞改变为观察指标。治疗后,治疗组近期疗效有效率、止痛有效率和生存质量评分均显著高于对照组($P<0.05$);治疗组恶心呕吐、ALT升高发生率均明显低于对照($P<0.05$);治疗组白细胞下降不明显,对照组白细胞下降明显($P<0.05$)。研究结果表明生脉注射液联合化疗治疗晚期胃癌,可明显提高化疗药物的临床疗效,并能减少药物毒副作用,改善患者生存质量。

程云等^[44]探讨了生脉注射液在胃癌根治术患者术后机体状态改善中的应用价值。将进行胃癌根治术治疗的患者随机分为对照组和治疗组、各32例。对照组常规围手术期治疗,术后进行常规化疗、抗感染及其他对症治疗。治疗组则在对照组的基础上加用生脉注射液60 mL加入500 mL生理盐水中静脉滴注、1次/d、连续治疗10 d为1个疗程。两组均治疗2个疗程。以两组患者治疗前和治疗后5、10、20 d的免疫功能指标、炎症反应指标及氧化应激指标为观察指标。治疗后不同时间治疗组的免疫功能指标、炎症反应指标及氧化应激指标均显著优于对照组($P<0.05$)。结果表明生脉注射液可显著地改善胃癌根治术患者术后的免疫功能、炎症反应及氧化损伤状态,使患者机体的整体状态得到改善。

王翠英等^[45]探讨了参麦注射液应用于卵巢癌治疗的临床疗效。将患者随机分为治疗组(27例)和对照组(26例)。对照组给予紫杉醇联合卡铂(TP)方案化疗;治疗组在对照组基础上加用参麦注射液100 mL、1次/d静脉滴注、8 d为1个疗程,共治疗6个疗程。以临床疗效和不良反应为观测指标。结果治疗后,治疗组有效率高于对照组,不良反应明显低于对照组($P<0.05$)。研究结果表明参麦注射液可以抑制化疗所致的白细胞减少,同时降低胃肠道反应的发生率。

3 结语

生脉方类注射剂是在经典古方“生脉散”基础上应用现代制剂技术制成的中药注射液,主要有注

射用益气复脉(冻干)、生脉注射液、参麦注射液等。其中注射用益气复脉(冻干)具有益气复脉、养阴生津等功效。生脉注射液具有益气养阴、复脉固脱的功效,临床上主要用于治疗急性心肌梗死及并发心源性休克、急性心肌梗死伴有心室功能不全、感染性休克和心律失常^[46]。目前已有多篇文献报道了生脉注射液在抗肿瘤方面的临床功效。参麦注射液具有益气固脱、养阴生津、生脉功效,临床上主要用于治疗气阴两虚型休克、冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病、粒细胞减少症等。参麦注射液能够改善肿瘤患者的机体免疫机能,在与化疗药物联用时还具有一定的增效减毒作用,因此在临床上也广泛用于抗肿瘤治疗^[12]。

红参主要含人参皂苷,相关研究指出人参皂苷对人肝癌细胞具有诱导分化作用,Rh₂可抑制癌细胞扩散,增强机体免疫功能,同时可改善心肌功能^[47]。麦冬主要含多种甾体皂苷,其主要用于抗肿瘤、抗辐射、免疫调节等方面^[48]。五味子主要含联苯环辛烯类物质,主要是五味子乙素,五味子乙素可上调细胞抗氧化防御机制,广泛保护机体组织^[49]。相关研究指出人参皂苷Rb₁和五味子乙素可改变P-gp蛋白表达,逆转肿瘤细胞耐药性,适合配伍抗肿瘤药物使用^[50-51]。近年来也有研究报道其在抗肿瘤治疗中的应用。

注射用益气复脉(冻干)在抗肿瘤方面主要起到提高顺铂抑制肿瘤细胞增殖能力,提高机体免疫力,改善环磷酰胺、阿霉素、吗啡以及脑肿瘤手术带来的不良反应等作用。生脉注射液主要能够降低胃癌、鼻咽癌和结直肠癌细胞的耐药性,提高表阿霉素抑制肿瘤细胞增殖能力,改善甲地孕酮、胸腺五肽、长春瑞滨、顺铂等化疗药物带来的不良反应。参麦注射液则主要在抑制肝癌细胞增殖,提高机体免疫力,降低放疗和XELOX等化疗方案带来的不良反应方面发挥抗肿瘤作用。

本文从药理以及临床研究两方面,综述了生脉方注射液在肺癌、肝癌、脑癌、结直肠癌、乳腺癌、鼻咽癌等抗肿瘤治疗中的研究进展。大量文献表明,生脉方注射液在肿瘤治疗中的作用主要包括增加化疗药物疗效、减少不良反应发生率、提高机体免疫力、逆转细胞耐药性等。值得注意的是,虽然细胞水平的药理研究显示生脉方注射液对于人肺癌、鼻咽癌、肝癌、骨肉瘤、脑胶质瘤细胞均具有抑制其增殖和促进其凋亡的作用,但其分子机制尚不明确,且在临床试验和动物水平的药理实验中,生脉

方注射液的这一特性并未得到较好的体现。因此未来关于生脉方类注射液剂研究可以尝试以下方向:(1)使用已被验证能够被生脉方类注射剂抑制增殖的肿瘤细胞株制备动物肿瘤模型,并单独使用生脉方类注射剂进行治疗,从而验证其在动物水平对于肿瘤细胞增殖的抑制作用;(2)进一步完善细胞水平生脉方类注射剂抑制肿瘤细胞增殖的分子机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.
Sun K X, Deng R S, Zhang S W, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2015 [J]. China Cancer, 2019, 28(1): 1-11.
- [2] 罗辉, 薛万国, 林海丽. 肿瘤病例治疗方式统计方法探讨 [J]. 中国卫生信息管理杂志, 2018, 15(5): 550-553.
Luo H, Xue W G, Lin H L. Discussion on the statistical methods of the therapeutic modalities of tumor cases [J]. Chin J Health Inform Manag, 2018, 15(5): 550-553.
- [3] 苏海刚. 肿瘤化疗药物应用中的不良反应及影响因素 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(9): 108-109.
Su H G. Adverse reactions and influencing factors in application of tumor chemotherapy drugs [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2017, 11(9): 108-109.
- [4] 谭婉燕, 熊枝繁. 中药抗肿瘤临床应用的相关思考 [J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(9): 966-967.
Tan W Y, Xiong Z F. Reflections on the clinical application of Chinese medicine against tumor [J]. J Shanxi Med Univ, 2017, 48(9): 966-967.
- [5] 张元素. 医学启源 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 196-198.
Zhang Y S. *Medicine Origin* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1978: 196-198.
- [6] 李冀. 方剂学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2014: 110-111.
Li Y. *Formulas of Chinese Medicine* [M]. Beijing: Higher Education Press, 2014: 110-111.
- [7] 邓中甲. 方剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 152.
Deng Z J. *Formulas of Chinese Medicine* [M]. Beijing: China Chinese Medicine Press, 2011: 152.
- [8] 孟静, 鲁晓燕. 注射用益气复脉(冻干)治疗心力衰竭的药理作用及临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1506-1509.
Meng J, Lu X Y. Research progress on pharmacological effects and clinical efficacy of Yiqi Fumai Lyophilized Injection in treatment of cardiac failure [J]. Drug Eval

- Res, 2020, 43(8): 1506-1509.
- [9] 鞠爱春, 罗瑞芝, 秦袖平, 等. 注射用益气复脉(冻干)药理作用及临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 354-364.
- Ju A C, Luo R Z, Qin X P, et al. Pharmacological effects and clinical research progress of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 354-364.
- [10] 徐淑华, 刘生友. 生脉注射液的药理作用研究进展 [J]. 中国药事, 2010, 24(4): 405-407.
- Xu S H, Liu S Y. Progress on pharmacological effect of Shengmai Injection [J]. Chin Pharm Aff, 2010, 24(4): 405-407.
- [11] 熊微, 冉京燕, 谢雪佳, 等. 治疗新型冠状病毒肺炎中成药的药理作用与临床应用 [J]. 医药导报, 2020, 39(4): 465-476.
- Xiong W, Ran J Y, Xie X J, et al. Pharmacological effect and clinical application of Chinese Patent medicine in novel coronavirus pneumonia [J]. Herald Med, 2020, 39(4): 465-476.
- [12] 余健, 辛艳飞, 宣尧仙. 参麦注射液药理作用的物质基础研究进展 [J]. 医药导报, 2013, 32(4): 497-500.
- Yu J, Xin Y F, Xuan Y X. Progress in the research on the material basis of the pharmacological action of shenmai Injection [J]. Herald Me, 2013, 32(4): 497-500.
- [13] 李智, 宋美珍, 万梅绪, 等. 注射用益气复脉(冻干)联合顺铂对肺癌细胞A549增殖的协同作用研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(7): 1286-1290.
- Li Z, Song M Z, Wan M X, et al. Synergistic inhibition effect of YiqiFumai Lyophilized Injection combined with cisplatin on lung cancer cell A549 proliferation [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(7): 1286-1290.
- [14] 盛莉, 康延海. 生脉注射液联合表阿霉素对肝癌细胞HepG-2表阿霉素敏感性的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(8): 1325-1326.
- Sheng L, Kang Y H. Effect of Shengmai Injection combined with epirubicin on epirubicin sensitivity of HepG-2 hepatocellular carcinoma cells [J]. Chin J Lab Diagnos, 2016, 20(8): 1325-1326.
- [15] 尹永祥, 陈震, 刘鲁明. 生脉注射液对5-FU抗肿瘤增效减毒作用的实验研究 [J]. 世界肿瘤杂志, 2005, 4(4): 250-252.
- Yin Y X, Chen Z, Liu L M. Experimental study on the antitumor synergistic and attenuated effects of Shengmai Injection on 5-Fu [J]. World J Oncol, 2005, 4(4): 250-252.
- [16] 李红娟, 杨军, 姜英, 等. 参麦注射液对p53缺失Hep3B细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(10): 2500-2503.
- Li H J, Yang J, Jiang Y, et al. Effects of Shenmai Injection on proliferation and apoptosis of p53-deficient Hep3B cells [J]. Chin Archiv Tradit Chin Med, 2016, 34(10): 2500-2503.
- [17] 薛瑞, 章激, 张玉洁, 等. 参麦注射液对荷H22小鼠免疫功能的影响 [J]. 安徽医药, 2014, 18(5): 819-822.
- Xue R, Zhang J, Zhang Y J, et al. Immunomodulatory effect of Shenmai Injection on mice with H22 [J]. Anhui Med Pharm J, 2014, 18(5): 819-822.
- [18] 王晞星, 宋微, 刘丽坤, 等. 生脉注射液含药血清对人胃癌多药耐药细胞SGC7901/VCR的逆转作用及可能机制 [A] // 第十五届全国中西医结合肿瘤学术大会论文集 [C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2017.
- Wang X X, Song W, Liu L K, et al. Reverse effect and possible mechanism of drug-containing serum of Shengmai Injection on multi-drug resistant SGC7901/VCR cells of human gastric cancer [A] // Proceedings of the 15th National Conference on Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Oncology [C]. Beijing: Chinese Association of Integrated Traditional and Western Medicine, 2017.
- [19] 章激, 田艳, 薛瑞. 参麦注射液体外诱导骨肉瘤MG-63细胞凋亡的机制研究 [J]. 中医药导报, 2016, 22(22): 28-31.
- Zhang J, Tian Y, Xue R. Study on the mechanism of apoptosis of osteosarcoma MG-63 cells induced by Shenmai Injection *in vitro* [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 22(22): 28-31.
- [20] 刘诗雅, 朱道琦, 杨家彬, 等. 生脉注射液对人鼻咽癌CNE-2细胞抗拒株的放射增敏作用 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2020, 22(3): 800-805.
- Liu S Y, Zhu D Q, Yang J B, et al. Radiosensitization effect of Shengmai Injection on human nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cell resistant strain [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol, 2020, 22(3): 800-805.
- [21] 刘晓光, 胡金芳, 宋美珍, 等. 注射用益气复脉(冻干)对环磷酰胺诱导小鼠免疫低下的改善作用 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 962-965.
- Liu X G, Hu J F, Song M Z, et al. Effect of Yiqi Fumai Injection (freeze drying) on immunosuppression induced by cytoxan in mice [J]. Drug Eval Res, 2016, 39(6): 962-965.
- [22] 王秀丹, 万梅绪, 左娜, 等. 注射用益气复脉(冻干)及其组分对阿霉素所致大鼠急性心肌损伤的保护作用研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1522-1527.
- Wang X D, Wan M X, Zuo N, et al. Rationality of Yiqi Fumai Lyophilized Injection against doxorubicin induced acute myocardial injury in rats [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1522-1527.
- [23] 刘倩欣, 向倩, 张卓, 等. 乳腺癌患者化疗药物不良反应情况及影响因素分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(4): 475-478.
- Liu Q X, Xiang Q, Zhang Z, et al. Influence factors of chemotherapy toxicities in breast cancer patients [J]. Chin J Clinic Pharmacol, 2018, 34(4): 475-478.
- [24] 陈佩娟, 苏艳, 杜真真, 等. 中晚期鼻咽癌患者调强放

- 疗联合化疗不良反应分析及预防护理对策 [J]. 护理学报, 2014, 21(2): 34-37.
- Chen P J, Su Y, Du Z Z, et al. Analysis of adverse reactions of intense-modulated radiotherapy combined with chemotherapy in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma and preventive nursing countermeasures [J]. J Nurs (China), 2014, 21(2): 34-37.
- [25] 郭占芳, 张红武, 杨如意, 等. 益气复脉对中晚期肺癌患者免疫功能和生存质量的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(6): 88-92.
- Guo Z F, Zhang H W, Yang R Y, et al. Effects of Yiqifumai Injection on immune function and quality of life in patients with advanced lung cancer [J]. China J Mod Med, 2017, 27(6): 88-92.
- [26] 周建军. 生脉注射液联合醋酸甲地孕酮分散片对肺癌晚期患者生活质量的影响 [J]. 吉林医学, 2018, 39(1): 78-80.
- Zhou J J. Effect of Shengmai Injection combined with Megestrol Acetate Dispersible Tablets on the quality of life of patients with advanced lung cancer [J]. Jilin Med J, 2018, 39(1): 78-80.
- [27] 周建军, 肖 恺, 陈 凤. 生脉注射液联合胸腺五肽注射液对肺癌化疗患者的临床疗效 [J]. 当代医学, 2018, 24(12): 100-102.
- Zhou J J, Xiao K, Chen F. Clinical efficacy of Shengmai Injection combined with Thymopentin Injection in the treatment of lung cancer patients with chemotherapy [J]. Contemporary Med, 2018, 24(12): 100-102.
- [28] 陆新岸. 生脉注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌生活质量及免疫功能的影响 [J]. 陕西中医, 2011(4): 7-9.
- Lu X A. Effect of Shengmai Injection combined with chemotherapy on quality of life and immune function of advanced non-small cell lung cancer [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2011(4): 7-9.
- [29] 谢永强, 潘连生, 张梅庆. 参麦注射液对晚期NSCLC患者的疗效及对血清TNF- α 、VEGF水平和免疫功能的影响 [J]. 当代医学, 2019, 25(15): 32-35.
- Xie Y Q, Pan L S, Zhang M Q. Effect of Shenmai Injection on patients with advanced NSCLC and its effect on serum TNF- α , VEGF level and immune function [J]. Contemporary Med, 2019, 25(15): 32-35.
- [30] 顾宏韬. 硫酸吗啡缓释片联合注射用益气复脉(冻干)治疗中晚期肝癌疼痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(1): 52-54.
- Gu H T. Clinical observation of Morphine Sulfate Sustained-release Tablets combined with Yiqi Fumai Injection (freeze-dried) in treatment of advanced liver cancer pain [J]. Drugs Clin, 2014, 29(1): 52-54.
- [31] 李保维, 梁鑫宇. 注射用益气复脉(冻干)在气阴两虚型脑肿瘤术后患者中的应用 [J]. 光明中医, 2020, 35(6): 867-869.
- Li B W, Liang X Y. Clinical observation on Yiqi Fumai (Freeze-dried) for Injection in deficiency of both Qi and Yin brain tumor after operation [J]. Guangming J Chin Med, 2020, 35(6): 867-869.
- [32] 沈有碧, 郑 都, 黄 涛, 等. 注射用益气复脉(冻干)在气阴两虚型脑肿瘤术后患者中的应用效果研究 [J]. 新中医, 2019, 51(7): 196-198.
- Shen Y B, Deng D, Huang T, et al. Application effect study of Yiqi Fumai (freeze-dried) for Injection in postoperative patients with brain tumors of Qi and Yin deficiency type [J]. J New Chin Med, 2019, 51(7): 196-198.
- [33] 陈新超. 生脉注射液结合姑息化治疗耐药性晚期结肠癌临床分析 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(10): 93-95.
- Chen X C. Clinical analysis of Shengmai Injection combined with palliative chemotherapy for drug-resistant advanced colon cancer [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2020, 14(10): 93-95.
- [34] 汪孟森. 生脉注射液联合姑息化治疗晚期耐药性结肠癌临床分析 [J]. 医学食疗与健康, 2019(14): 17-18.
- Wang M S. Clinical analysis of Shengmai Injection combined with palliative chemotherapy for advanced drug-resistant colon cancer [J]. Med Diet Health, 2019(14): 17-18.
- [35] 朱荣飞. 生脉注射液联合FOLFOX化疗方案治疗结直肠癌的临床效果观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(73): 111-112.
- Zhu R F. Clinical effect of Shengmai Injection combined with FOLFOX chemotherapy in the treatment of colorectal cancer [J]. Elec J Clinic Med Liter, 2018, 5(73): 111-112.
- [36] 张 权, 张爱萍. 化疗联合参麦注射液治疗晚期结肠癌40例临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(8): 85-87.
- Zhang Q, Zhang A P. Clinical observation on 40 cases of advanced colon cancer treated with chemotherapy combined with Shenmai Injection [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm, 2019, 28(8): 85-87.
- [37] 贾 珍, 罗梦琳. 参麦注射液对结直肠癌化疗患者免疫功能的影响 [J]. 武警医学, 2019, 30(3): 221-223, 227.
- Jia Z, Luo M L. Effect of Shenmai Injection combined with spleen polypeptide on immune function in patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy [J]. Med J Chin People's Armed Police Force, 2019, 30(3): 221-223, 227.
- [38] 沈雪梅, 朱爱勤, 刘国辉. 生脉注射液对乳腺癌表柔比星多程化疗心脏毒性的作用 [J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(13): 128-130.
- Shen X M, Zhu A Q, Liu G H. Effect of Shengmai Injection on cardiac toxicity of multistage chemotherapy with epirubicin in breast cancer [J]. Clinic Med Res Pract, 2020, 5(13): 128-130.

- [39] 张阿曼, 吴赞情, 刘欢, 等. 生脉注射液对乳腺癌根治术全身麻醉患者心肌保护及免疫功能的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(9): 6-7.
Zhang A M, Wu Z Q, Liu H, et al. Effects of Shengmai Injection on myocardial protection and immune function in patients undergoing radical mastectomy and general anesthesia [J]. Clin Med Res Pract, 2019, 4(9): 6-7.
- [40] 肖敬, 周红梅, 安永献, 等. 参麦注射液配合化学治疗对晚期乳腺癌患者生活质量及免疫功能的影响[J]. 中外女性健康研究, 2019(17): 26, 39.
Xiao J, Zhou H M, An Y X, et al. Effect of Shenmai Injection combined with chemotherapy on quality of life and immune function of advanced breast cancer patients [J]. Women's Health Res, 2019(17): 26, 39.
- [41] 杨萍. 同步调强放疗联合生脉注射液治疗鼻咽癌的近期疗效分析[J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(9): 1080-1082.
Yang P. Short-term efficacy analysis of synchronous intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy combined with Shengmai Injection on nasopharyngeal carcinoma [J]. Inner Mongol Med J, 2019, 51(9): 1080-1082.
- [42] 付盈盈, 司应明. 参麦注射液对晚期鼻咽癌患者化疗的辅助治疗及减毒作用研究[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(6): 162-165.
Fu Y Y, Si Y M. Research on the efficacy enhancing and toxicity reducing effect of Shenmai Injection on chemotherapy therapy against advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Asia-Pacific Tradit Med, 2019, 15(6): 162-165.
- [43] 顾伟, 焦建明. 生脉注射液联合化疗治疗晚期胃癌36例临床观察[J]. 新中医, 2006, 38(10): 59-60.
Gu W, Jiao J M. Clinical observation of Shengmai Injection combined with chemotherapy on 36 cases of advanced gastric cancer [J]. J New Chin Med, 2006, 38(10): 59-60.
- [44] 程云, 张岩松, 秦立翠. 生脉注射液在胃癌根治术患者术后机体状态改善中的应用价值研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(1): 120-123.
Cheng Y, Zhang Y S, Qin L H. Value of Shengmai Injection in the postoperative body state improvement in the patients with radical gastrectomy for gastric cancer [J]. World J Integr Tradit and West Med, 2019, 14(1): 120-123.
- [45] 王翠英, 宋春燕. 参麦注射液治疗卵巢癌临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(4): 471-472.
Wang C Y, Song C Y. Clinical study on Shenmai Injection in the treatment of ovarian cancer [J]. Acta Chin Med, 2013, 28(4): 471-472.
- [46] 张晓明, 刘亚. 生脉注射液的药理作用机制及临床应用[J]. 医学综述, 2013, 19(15): 2813-2816.
Zhang X M, Liu Y. The pharmacological mechanisms and clinical application of Shengmai Injection [J]. Med Recapit, 2013, 19(15): 2813-2816.
- [47] 罗林明, 石雅宁, 姜懿纳, 等. 人参抗肿瘤作用的有效成分及其机制研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(3): 582-596.
Luo L M, Shi Y N, Jiang Y N, et al. Advance in components with antitumor effect of *Panax ginseng* and their mechanisms [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(3): 582-596.
- [48] 于晓文, 杜鸿志, 孙立, 等. 麦冬皂苷药理作用研究进展[J]. 药学进展, 2014, 38(4): 279-284.
Yu X W, Du H Z, Sun L, et al. Research progress on the pharmacological effects of ophiopogonins [J]. Progress Pharm Sci, 2014, 38(4): 279-284.
- [49] 任丽佳, 李林, 殷放宙, 等. 五味子抗肿瘤活性成分及作用机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(1): 140-142.
Ren L J, Li L, Yin F Z, et al. Review of the current progress on the anti-tumor constituents of *Fructus Schisandrae Chinensis* and the underlying mechanisms [J]. Chin Pharmacol Bull, 2012, 28(1): 140-142.
- [50] 史曦凯, 张翼军, 赵春景. 人参皂甙单体Rb1对多药耐药细胞系K562/HHT的耐药逆转作用[J]. 第三军医大学学报, 1999(11): 825-827.
Shi X K, Zhang Y J, Zhao C J. The reverse effects of ginseng saponin Rb1 on multidrug resistance of human leukemic cell line K562/HHT *in vitro* [J]. J Third Military Med Univ, 1999(11): 825-827.
- [51] Sun M, Xu X L, Lu Q H, et al. Schisandrin B: A dual inhibitor of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 1 [J]. Cancer Lett, 2007, 246(1): 300-307.

[责任编辑 李红珠]