

中药治疗晚期左半结肠癌的生存分析及用药规律探析

阮啸锋 姚丽婷 张 涛 石 齐 唐宇飞 王曦妤 吴 行 石坤和 李 琦 侯风刚

摘 要 **目的** 探讨中药对晚期左半结肠癌的生存影响及其用药规律。**方法** 按有无系统服用中药,将入选的患者分为中药组和非中药组,并将患者的基本信息及随访资料录入数据库。单因素生存分析采用 *Kaplan-Meier* 法,*Log-rank* 检验用于两组之间比较,多因素生存分析采用 *COX* 比例风险回归模型。根据中药组患者用药情况,使用 *K-means* 动态样本聚类法将患者分类,统计每类患者累积用药频率和高频中药功效频率,总结其用药规律。**结果** 共纳入 152 例晚期左半结肠癌患者,其中,中药组 83 例,非中药组 69 例,中药组中位生存期为 17.1 个月,95% *CI*:12.845~21.355;非中药组中位生存期为 11.1 个月,95% *CI*:6.680~13.520, $P=0.001$;与不服用中药比较,服用中药: $HR=0.612$,95% *CI*:0.425~0.882, $P=0.008$ 。晚期左半结肠癌患者根据患者用药情况可分为 3 类,即健脾祛湿药配伍软坚散结药、健脾祛湿药配伍化痰药、健脾祛湿药配伍清热解毒药,对应的中医治法为以健脾祛湿为基础分别加以软坚散结、清热解毒或理气燥湿化痰。**结论** 中药治疗能显著延长晚期左半结肠癌生存期,提高生存率。晚期左半结肠癌的治法以健脾祛湿为主,临证分别加以软坚散结、理气燥湿化痰或清热解毒。

关键词 左半结肠癌 生存影响 用药规律

中图分类号 R735.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.06.034

Survival Analysis and Medication Rule of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Advanced Left Colon Cancer. Ruan Xiaofeng, Yao Liting, Zhang Tao, et al. Department of General Surgery, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Abstract **Objective** To explore the effect of Chinese medicine on the survival of advanced left colon cancer and its medication. **Methods** Taking Chinese medicine according to the presence or absence of system, the selected patients were divided into Chinese medicine group and non-Chinese medicine group, and basic information and follow-up data of patients were entered into the database. The single-cause survival analysis was performed using the *Kaplan-Meier* method, the *Log-rank* test was used for comparison between the two groups, and the multivariate survival analysis was performed using the *COX* proportional hazard regression model. According to the medication situation of patients in the traditional Chinese medicine group, the *K-means* dynamic sample clustering method was used to classify patients, and the frequency of cumulative medications and the frequency of high-frequency Chinese medicines in each type of patients were counted, and the medication rules were summarized. **Results** A total of 152 patients with advanced left colon cancer were enrolled, including 83 patients in the Chinese medicine group and 69 patients in the non-Chinese medicine group. The median survival time was 17.1 months for the Chinese medicine group (95% *CI*: 12.845–21.355) and 11.1 months for the non-Chinese medicine group (95% *CI*: 6.68–13.52, $P=0.001$); Compared with not taking Chinese medicine, taking Chinese medicine: $HR=0.612$, 95% *CI*: 0.425–0.882, $P=0.008$. According to the patients' medication, patients with advanced left colon cancer can be divided into 3 categories. The medications are: spleen and dampness medicine compatible with Ruanjian Sanjie, spleen and dampness medicine combined with phlegm, and spleen and dampness medicine combined with heat Antidote, the corresponding Chinese medicine treatment method is based on strengthening the spleen and dampness, respectively, softening and solidifying, clearing away heat and detoxifying, or regulating qi, dampness and phlegm. **Conclusion** Chinese medicine treatment can significantly prolong the survival of advanced left colon cancer and improve the survival rate. The treatment of advanced left colon cancer is mainly spleen and dampness, and the clinical syndrome is associated with softening and stasis, qi and dampness, and clearing away heat and detoxification.

Key words Advanced left colon cancer; Survival impact; Medication rule

基金项目:上海市科学技术委员会“科技创新行动计划”医学领域项目(16401970503);上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2018LP0281)
作者单位:200071 上海中医药大学附属市中医院普外科(阮啸锋、姚丽婷、唐宇飞、王曦妤、吴行、石坤和、李琦、侯风刚);200137 上海中医药大学附属第七人民医院重症医学科(张涛);201999 上海市宝山区中西医结合医院肿瘤科(石齐);201203 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科(李琦)

通讯作者:侯风刚,电子邮箱:fghou555@126.com

结直肠癌是排名世界第3的恶性肿瘤,其发生率呈逐年上升趋势^[1]。尽管2018年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南对于不可切除的晚期结直肠癌推荐的治疗方式有化疗、放疗和靶向治疗,但由于其恶性程度大,晚期结直肠癌患者的生存期普遍较短^[2]。中药作为一种重要的辅助治疗手段,在降低结直肠癌复发转移与延长生存期方面展现了独特的优势^[3-5]。特别是中药与放化疗结合不仅能加强抗肿瘤效果、延长生存期,还具有增强患者免疫力、减轻治疗相关毒性不良反应等多重作用^[6]。CALGB 80405 研究显示原发部位影响转移性结肠癌的生存和结局,精准治疗是现代医学发展的趋势,左右半结肠由于解剖位置、分子生物学上的不同,其治疗与预后也存在着差异^[7-9]。笔者课题组前期的研究也表明辅以中药治疗能有效降低左半结肠癌术后复发转移的风险,但其对晚期左半结肠癌的生存影响及用药规律目前尚无有力的循证依据^[10]。本研究旨在通过生存分析与数据挖掘的方法探究中药对晚期左半结肠癌的生存影响及其用药规律。

资料与方法

1. 病例来源:本研究为多中心双向队列研究,筛选来自2007年1~12月就诊于上海中医药大学附属上海市中医医院、上海中医药大学附属曙光医院、上海市宝山区中西医结合医院的门诊或住院患者。

2. 诊断标准:参照中华人民共和国卫生部《中国结直肠癌诊疗规范(2017版)》,依据手术或内镜病理确诊为晚期左半结肠癌,病理诊断明确;结直肠癌分期标准采用2017年国际抗癌联盟(UICC)第8版TNM分期系统。按解剖位置和血液供应,左半结肠包括降结肠、乙状结肠和结肠脾曲等肠段。

3. 纳入标准:①符合以上诊断标准;②根据TNM分期系统诊断为Ⅳ期的左半结肠癌患者;③年龄≥18周岁;④患者自愿接受随访;⑤随访及相关病例资料完整。

4. 排除标准:①不符合上述诊断标准;②孕妇或有精神疾病史患者;③合并癌。

5. 系统服用中药的规定:患者自确诊到随访结束时的这一段时间内,连续服用中药煎剂(含中药颗粒剂)3个月及以上时间则认为系统服用中药。

6. 随访计划:通过电话、门诊或住院系统电子病历查询等方式随访,未能随访到的患者,则至上海市疾病预防控制中心查询其生存资料。患者自进入研

究之日起,每3个月随访一次,直至感兴趣终点事件发生,即出现肿瘤相关性死亡则随访截止。截至2018年12月25日未发生感兴趣终点事件,或发生非肿瘤相关性死亡,或因为各种原因失去联系,无法得知感兴趣终点事件何时发生以及是否会发生则归为删失。记录的资料包括患者的性别、年龄、病理类型、分化程度、化疗、放疗、合并症、是否服用中药以及中药处方等。

7. 数据整理和统计分析:(1)生存资料分析:结局指标为总生存期(overall survival, OS)。用EXCEL 2016、SPSS 24.0等软件对数据进行统计分析,比较两组患者的基线水平,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料使用符号秩和检验。单因素生存分析采用Kaplan-Meier法,Log-rank检验用于生存率的比较,多因素生存分析采用COX比例风险回归模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。(2)中药数据挖掘:选取中药组83例患者长期服用的基础中药方,量化为二分类资料后录入数据库,每一条记录对应1例患者的用药信息。使用K-means动态样本聚类法,根据患者用药情况将患者分为K类,由分类结果确定最佳K值。统计每类患者所涉及中药的累积用药频率(本次和之前次用药频率之和),参照第10版《中药学》,将功效相同中药的累积用药频率相加计算功效频率,统计每类患者用药排名前30位中药的功效频率^[11]。由功效频率统计结果研究晚期左半结肠癌患者的用药规律。

结 果

1. 基线水平比较:共纳入152例晚期左半结肠癌患者,中药组83例,非中药组69例。两组纳入患者的性别、年龄、病理类型、分化程度、化疗、放疗、合并症等基线资料比较,差异无统计学意义,详见表1。

2. 生存资料分析

(1)单因素生存分析:用Kaplan-Meier法计算中位生存期以及累积生存率,中位生存期:中药组为17.1个月,95% CI:12.845~21.355,非中药为11.1个月,95% CI:6.68~13.52, $P = 0.001$,中药组中位生存期显著优于非中药组。中药组1~5年累积生存率分别为85.5%、71.1%、58.7%、44.8%和31.5%,非中药组1~5年累积生存率分别为84.0%、66.3%、61.0%、31.7%和15.8%,中药组1~5年累积生存率均高于非中药组。Log-Rank检验结果显示差异有统计学意义($P = 0.001$),详见图1。

表 1 中药组与非中药组基线情况比较			
组别	中药组	非中药组	P
性别			0.239
男性	33	34	
女性	50	35	
年龄(岁)			0.691
<60	29	22	
≥60	54	47	
病理类型			0.626
腺癌	70	54	
非腺癌	1	1	
未知分型	12	14	
合并症			0.916
有	38	31	
无	45	35	
分化程度			0.086
低分化	6	10	
中分化	55	34	
高分化	0	0	
未知分化	22	25	
化疗			0.070
是	41	24	
否	42	45	
放疗			0.512
是	6	3	
否	77	66	

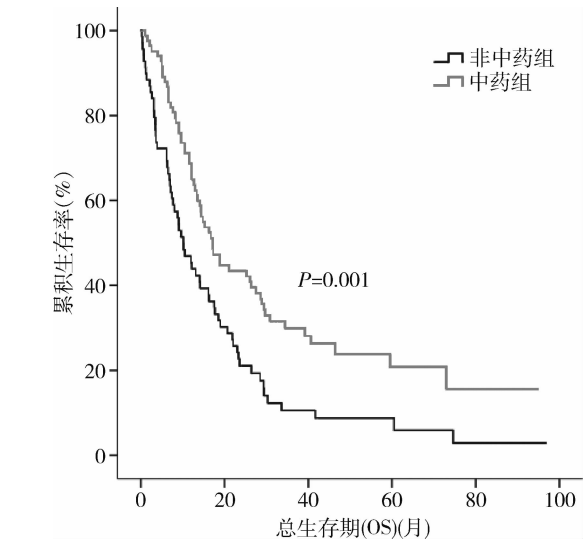


图 1 中药治疗对晚期左半结肠癌总生存期(OS)影响的单因素分析

(2)多因素生存分析:将可能影响生存结局的因素都纳入 COX 比例风险回归模型,纳入回归方程的因素有:是否系统服用中药,是否接受化疗以及肿瘤分化程度的高低。与不服用中药比较,服用中药:HR = 0.612,95% CI:0.425 ~ 0.882,P = 0.008。与不化疗比较,化疗:HR = 0.481,95% CI:0.330 ~

0.700,P = 0.000。与低分化比较,中分化:HR = 0.500,95% CI:0.278 ~ 0.900,P = 0.021;未知分化:HR = 0.779,95% CI:0.421 ~ 1.442,P = 0.427。是否系统服用中药、是否接受化疗以及肿瘤分化程度的高低均是影响晚期左半结肠癌预后的独立因素,详见图 2。

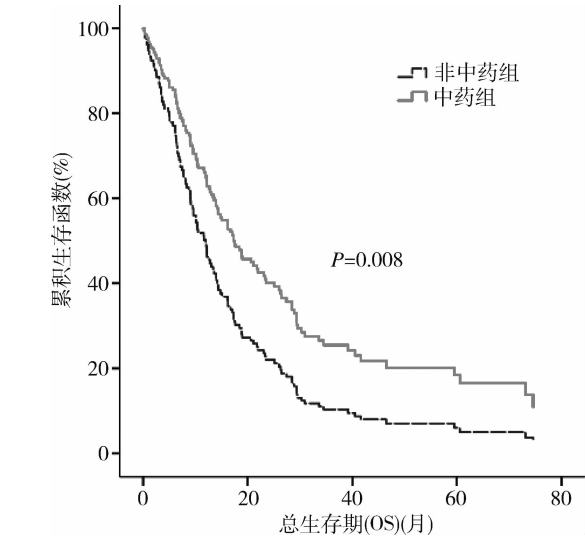


图 2 中药治疗对晚期左半结肠癌总生存期(OS)影响的多因素分析

3. 中药数据挖掘:最终确定最佳 K 值为 3,根据用药情况中药组患者可聚类为 3 类,分别为 C1 类:14 例,涉及 81 味中药;C2 类:19 例,涉及 125 味中药;C3 类:50 例,涉及 231 味中药。截取 3 类患者所使用排名前 30 位中药的累积用药频率(表 2),统计功效频率(表 3)。高频中药功效频率统计结果显示,C1 类中功效频率最高的是健脾祛湿(0.19),健胃消食(0.13)和软坚散结(0.12)频率接近,且高于其他功效频率;健脾祛湿(0.24)和化痰(0.10)在 C2 类中频率高于其他功效频率;C3 类中健脾祛湿(0.13)和清热解毒(0.08)频率显著高于其他功效频率。

尽管 C1 类中健胃消食(0.13)频率略高于软坚散结(0.12),结合临床,晚期结直肠癌患者由于肿瘤本身导致的疼痛,或并发症如肠梗阻等,或因放、化疗等导致出现食欲不振或食积等证候时均会使用消食药,故健胃消食不作为 3 类中哪一类所特有的治法。依据用药与治法相对应,3 类患者的中医治法分别为 C1 类:健脾祛湿 + 软坚散结;C2 类:健脾祛湿 + 理气燥湿化痰;C3 类:健脾祛湿 + 清热解毒。3 类治法均含健脾祛湿,且在每一类中其比例均显著高于其他治法,健脾祛湿为晚期左半结肠癌的基础治法。

表 2 3 类患者累积用药频率前 30 位中药					
C1		C2		C3	
中药	频率(%)	中药	频率(%)	中药	频率(%)
谷芽	3.6	白术	4.2	白术	2.4
薏苡仁	3.6	陈皮	3.9	黄芪	2.4
山楂	3.6	麦芽	3.7	陈皮	2.3
山药	3.6	党参	3.7	茯苓	2.0
黄芪	3.3	茯苓	3.4	薏苡仁	1.9
茯苓	3.1	半夏	3.4	蛇舌草	1.9
麦芽	3.1	甘草	3.4	预知子	1.8
当归	3.1	谷芽	3.1	白芍	1.6
枸杞子	3.1	六神曲	2.3	半枝莲	1.4
白术	2.8	枳壳	2.3	当归	1.4
六神曲	2.8	蛇舌草	2.1	谷芽	1.3
佛手	2.8	山楂	2.1	半夏	1.2
蛇舌草	2.3	砂仁	2.1	甘草	1.2
生地黄	2.3	薏苡仁	1.8	生地黄	1.2
太子参	2.3	柴胡	1.8	麦芽	1.1
女贞子	2.3	黄芪	1.6	山药	1.1
陈皮	2.1	半枝莲	1.3	柴胡	1.1
夏枯草	2.1	黄芩	1.3	夏枯草	1.1
黄精	2.1	木香	1.3	黄芩	1.1
半枝莲	1.8	竹茹	1.3	木香	1.1
天龙	1.8	北沙参	1.3	枸杞子	1.0
山慈菇	1.8	厚朴	1.3	太子参	1.0
川芎	1.5	山药	1.0	藤梨根	1.0
牡蛎	1.5	藤梨根	1.0	麦冬	1.0
半夏	1.3	鸡内金	1.0	玄参	1.0
蜈蚣	1.3	麦冬	1.0	白豆蔻	1.0
浙贝母	1.3	延胡索	1.0	黄连	1.0
蛇六谷	1.3	石斛	1.0	桔梗	1.0
海藻	1.3	白芍	0.8	杏仁	1.0
藤梨根	1.0	玄参	0.8	枳壳	0.8

讨 论

近年来,关于不同部位结直肠癌的生存和结局差异引起了广泛的关注^[12,13]。中药治疗是预防结直肠癌术后复发转移,延长生存期,提高生存率的一种重要辅助治疗手段^[14,15]。有研究指出中药治疗结直肠癌不仅具有低毒、高效、作用靶点广泛等优势,而且能够逆转结直肠癌多次化疗后出现的多药耐药,在与化学治疗联合用药的应用中取得了不错的效果^[16]。笔者前期的研究也表明中药能延长术后左半结肠癌的无病生存期,但中药对晚期左结肠癌的生存影响目前尚缺乏循证依据^[10]。为此笔者开展了这项双向性队列研究。单因素分析结果显示中药能显著延长晚期左半结肠癌的 OS,5 年累积生存率高达 31.5%。单因素分析和多因素分析的结果均显示中药是影响晚期左半结肠癌生存的独立因素。多因素分析结果还显示中药组比非中药组:HR = 0.612,95% CI:0.425 ~ 0.882, $P = 0.008$,表明中药组的疗效要比非中药组好,中药治疗是延长晚期左半结肠生存期、提高生存率的独立保护性因素。为此笔者通过数据挖掘的方法进一步研究中药治疗晚期左半结肠癌的用药规律。

尽管有研究得出治疗晚期结直肠癌需重用入脾经、胃经的药物补益脾胃,以及有研究指出治疗晚期结肠癌多以健脾益气、燥湿化痰为主,以扶正抗癌为治疗原则^[17,18]。但目前关于中药治疗晚期左半结肠癌用药规律的研究尚缺乏,笔者研究结果表明,晚期左半结肠癌患者可分为 3 类,用药情况分别为健脾祛

表 3 累积用药频率前 30 位中药功效频率					
C1		C2		C3	
功效	频率	功效	频率	功效	频率
健脾祛湿	0.19	健脾祛湿	0.24	健脾祛湿	0.13
健胃消食	0.13	理气化痰、燥湿化痰	0.10	清热解毒	0.08
软坚散结	0.12	健胃消食	0.09	滋阴凉血、滋补肝肾、养阴生津	0.04
益气养阴、滋补肝肾	0.10	清热解毒	0.06	理气化痰、燥湿化痰	0.03
理气化痰、燥湿化痰	0.06	养阴生津、滋阴凉血、益气养阴	0.04	疏肝解郁、养血柔肝	0.03
清热解毒	0.05	理气消胀、行气止痛	0.04	健胃消食	0.02
补血活血、行气活血	0.05	疏肝解郁、养血柔肝	0.03	降气止咳平喘、宣肺祛痰	0.02
		行气活血止痛	0.01	理气消胀、行气止痛	0.02
				补血活血	0.01

湿药配伍软坚散结药、健脾祛湿药配伍化痰药、健脾祛湿药配伍清热解毒药。3 类患者中健脾祛湿药累积用药频率均最高,对应的治法均以健脾祛湿为主要治法,加以软坚散结、理气燥湿化痰或清热解毒。有 Meta 分析结果显示健脾祛湿药能显著改善术后化疗

患者的生存质量,改善化疗相关不良反应^[19]。另有 Meta 分析结果也表明健脾祛湿解毒复方联合化疗能够提高晚期结直肠癌客观疗效,这也与笔者的研究结果相一致^[20]。

综上所述,中药治疗能显著延长晚期左半结肠癌

的 OS,提高生存率。基于聚类分析,晚期左半结肠癌的治法大致可分为 3 种,以健脾祛湿为基础治法,临证时,可以结合辨证分别加以软坚散结、理气燥湿化痰或清热解毒。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A, *et al.* Cancer statistics, 2018[J]. *Ca A Cancer J Clini*, 2018, 68(1):7-30
- 2 Benson AB, Venook Alan P, Al-Hawary Mahmoud M, *et al.* Rectal cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Nat Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2018, 16(7):874-901
- 3 杜欣,杨宇飞,许云,等. 中医药减少Ⅱ、Ⅲ期结直肠癌根治术后复发转移的用药规律分析[J]. *世界科学技术——中医药现代化*, 2014, 16(1):21-26
- 4 侯风刚,石齐,刘宣,等. 辨证、辨病治疗在中药预防结直肠癌术后复发转移中的作用[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(6):2154-2160
- 5 郭晓静,朱莹杰,顾缨,等. 中药对初始治疗失败晚期结直肠癌患者总生存期的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(21):2293-2297
- 6 马瑞,徐玲,曲秀娟,等. 结直肠癌的中药治疗进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(10):2217-2219
- 7 Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, *et al.* CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(18):3
- 8 余志红,陈森,张庆乾,等. 精准癌医学——中医肿瘤学的机遇与挑战[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(9):2094-2097
- 9 杨琦,孔祥兴,丁克峰. 左、右半结肠癌的预后及分子生物学特征差异[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(24):3556-3563
- 10 Liu SS, Shi Q, Li HJ, *et al.* Right- and left-sided colorectal cancers respond differently to traditional Chinese medicine[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(42):7618-7625

- 11 周祯祥. 中药学[M]. 10 版. 北京:中国中医药出版社, 2016
- 12 Venook A, Niedzwiecki D, Innocenti F, *et al.* Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance)[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34:3504
- 13 Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, *et al.* Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 3(2):194-201
- 14 Xu Y, Mao JJ, Sun L, *et al.* Association between use of traditional Chinese medicine herbal therapy and survival outcomes in patients with stage II and III colorectal cancer: a multicenter prospective cohort study[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2017, 52:19-25
- 15 Shao C, Zuo Q, Lin JT, *et al.* Effect of Chinese herbal medicine on the survival of colorectal cancer patients with liver-limited metastases: a retrospective cohort study, 2008 to 2017[J]. *Integrat Cancer Ther*, 2019, 18:1-10
- 16 于卉,殷佩浩. 逆转结直肠癌多药耐药的中药研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(6):8-10, 16
- 17 余清清,侯风刚,陈旻. 晚期结直肠癌中药用药规律分析[J]. *中医学报*, 2016, 31(1):4-7
- 18 靖琳,陈文婷,任建琳,等. 基于临床数据挖掘的大肠癌晚期中药用药规律研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(7):1463-1465
- 19 Qi Shi, Wen Li, Qi-q Le, *et al.* Attenuated effects of Jianpi Qushi herbs on patients receiving FOLFOX4 after colorectal cancer surgery: A Meta-analysis[J]. *Chin J Integra Med*, 2016:1-10
- 20 刘珊珊,石齐,李泓佳,等. 健脾祛湿解毒复方对晚期大肠癌化疗影响的荟萃分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(15):1597-1600, 1634
(收稿日期:2019-11-19)
(修回日期:2019-12-13)

(上接第 151 页)

- 6 中华医学会神经病学分会心电图与临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 糖尿病周围神经病诊断和治疗共识[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(11):787-789
- 7 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(3):161-167
- 8 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2003:463-468
- 9 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:346-349
- 10 李祺,王裕生,刘志晓. 神经妥乐平对带状疱疹病毒感染后遗神经痛患者的疗效及安全性[J]. *山东医药*, 2018, 58(1):86-88
- 11 宋雪,杨大伟,张立源,等. 神经妥乐平结合舒筋祛痹汤治疗腰椎间盘突出症 105 例疗效观察[J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12(4):554-556
- 12 王元新,陈建法,薛世伟. 神经妥乐平联合葛根素治疗颈肩腰腿痛的临床疗效[J]. *中医临床研究*, 2016, 8(32):101-102
- 13 崔东,李泽华,宋学军. 慢性疼痛的脊髓机制[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(9):641-647
- 14 Kudo T, Kushikata T, Kudo M, *et al.* Antinociceptive effects of neuro-

- rotropin in a rat model of central neuropathic pain: DSP-4 induced noradrenergic lesion[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 503(1):20-22
- 15 Kawamura M, Ohara H, Go K, *et al.* Neurotrophin induces antinociceptive effect by enhancing descending pain inhibitory systems involving 5-HT3 and noradrenergic alpha2 receptors in spinal dorsal horn[J]. *Life Sci*, 1998, 62(24):2181-2190
- 16 历洋,董道松,于雪,等. 牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物多途径给药治疗带状疱疹性神经痛的临床观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(2):156-158
- 17 Shibayama Y, Reddigari SR, Teruya M, *et al.* Effect of neurotrophin on the binding of high molecular weight kininogen and Hageman factor to human umbilical vein endothelial cells and the autoactivation of bound Hageman factor[J]. *Biochem Pharmacol*, 1998, 55(8):1175-1180
- 18 Ishikawa T, Yasuda S, Minoda S, *et al.* Neurotrophin((R)) ameliorates chronic pain via induction of brain-derived neurotrophic factor[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(2):231-241
- 19 李波,郭星,孙超,等. 神经妥乐平药理作用及临床应用现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(8):1005-1008
(收稿日期:2019-11-04)
(修回日期:2019-12-14)