

A Cohort Study on Advanced-Stage NSCLC Mainly with Chanyubaoyuan Decoction

Eryun Su^{1,2*}, Yongkui Zhang³, Bangli Song¹, Hanbo Le³, Zhijun Chen³, Binjie Zhang³

¹Affiliated Hospital of Zhejiang University of Technology, Hangzhou

²Hangzhou Zhangtongtai Ambulant Clinic of TCM, Hangzhou

³Zhejiang Zhoushan Hospital, Zhoushan

Email: *Erhyunsu@163.com

Received: Feb. 27th, 2014; revised: Mar. 17th, 2014; accepted: Mar. 25th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: To investigate the effect of Chanyubaoyuan decoction on the survival time for the patients with advanced-stage NSCLC. **Methods:** A prospective cohort method was employed. The advanced-stage (stage IIIb and IV) NSCLC patients were recruited. Those in the Chinese-western medicine (CWM) treatment group (102 patients) were treated by Chanyubaoyuan Decoction as well as basic treatment of the chemotherapy. While those in the control group (294 patients) were treated only with basic chemotherapy during the corresponding period (2005-2010). The survival time of CWM group was compared with the control group. The adverse effects of treatment were observed simultaneously after treatment of two groups. **Results:** The median survival times of the CWM group and the control group were 14 months vs 5 months ($P < 0.001$). One, two, three-year survival rates of two groups were 69.89%, 43.01%, 29.78% vs 17.48%, 8.63%, 4.31% respectively. The hematologic toxicity and weight loss were significant in the control group while the hematologic improvement was found in the CWM group after treatment. **Conclusion:** The survival time of the patients with advanced-stage NSCLC was increased after the treatment with Chanyubaoyuan decoction.

Keywords

Chanyubaoyuan Decoction, Advanced-Stage NSCLC, Survival Time, Cohort Study

蟾蜍保元汤为主治疗晚期非小细胞肺癌的队列研究

*通讯作者。

苏尔云^{1,2*}, 张永奎³, 宋帮丽¹, 乐涵波³, 陈志军³, 张斌杰³

¹浙江工业大学医院, 杭州

²杭州华东医药张同泰中医门诊部, 杭州

³浙江省舟山医院, 舟山

Email: *Erhyunsu@163.com

收稿日期: 2014年2月27日; 修回日期: 2014年3月17日; 录用日期: 2014年3月25日

摘要

目的: 探讨蟾蜍保元汤对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)延长生存期的影响。方法: 采用前瞻性队列研究, 以晚期NSCLC(包括IIIb, IV期)患者为研究对象。蟾蜍保元汤加化疗为中西医治疗组(102例), 以同期单独用化疗为对照组(不用蟾蜍保元汤治疗, 294例), 比较两组总生存期及1, 2, 3年生存率。同时观察两组治疗后的药物副反应。结果: 中西医治疗组中数生存期14个月。1年生存率69.89%, 2年生存率达43.01%, 3年生存率29.78%。没有出现药物毒副作用。对照组中数生存期5个月。1年生存率17.48%, 2年生存率达8.63%, 3年生存率4.31%。有明显的血液毒性作用及体重减轻。结论: 蟾蜍保元汤能显著延长晚期NSCLC患者的生存期。

关键词

蟾蜍保元汤, 晚期非小细胞肺癌, 生存期, 队列研究

1. 引言

肺癌是导致死亡的首位恶性肿瘤。大多数患者被检出时已是不能手术的晚期病人[1]。其自然病史生存期极短, 中位数生存期只有1~4个月[2]。通常对晚期肺癌的化疗是以铂为基础的联合化疗。但非小细胞性肺癌(NSCLC)本身对化疗的不敏感性导致疗效难以提高。中医药治疗癌症近年来有较大的发展, 中药协同化疗提高临床疗效, 并在一定程度上起到减少化疗的毒性作用, 也已成为共识[3]-[5]。但是, 与化疗一样, 中医治疗的标准方案尚未确立。全国中西医结合肺癌界的有志者都在摸索研究。我们在长期的临床工作中自创蟾蜍保元汤的中西医结合治疗晚期肺癌获得较好的疗效[6], 本研究采用前瞻性队列研究, 以化疗基础治疗为对照组, 化疗加蟾蜍保元汤为中西医治疗组。患者总生存期为终点事件, 1, 2, 3年生存率和血液学毒副作用为次终点事件。观察蟾蜍保元汤对晚期NSCLC的生存期影响。现报道如下。

2. 材料与方法

2.1. 纳入及排除标准

纳入标准: 1) 符合NSCLC的病理诊断标准; 2) 符合国际抗癌联盟TNM分期中的IIIb, IV期者; 3) 无年龄性别限制; 4) PS0-4的所有患者; 5) 理解本研究并签署知情同意书。排除标准: 1) 有第二恶性肿瘤者; 2) 非化疗引起的严重脑, 心, 肝, 肾等主要器官损伤者; 3) 妊娠, 哺乳期患者; 4) 有化疗禁忌症和拒绝接受化疗者; 5) 一个月内自动退出治疗者(若一个月内死亡者, 仍属研究对象)。

2.2. 一般资料

中西医治疗组为2005年6月~2010年6月浙江工业大学医院和杭州华东医药张同泰中医门诊部的家庭病床患者102例。均为全国各大医院病理确诊的晚期NSCLC患者。其中男72例, 女30例, 年龄36~80

岁,平均年龄 58 岁。治疗前肝,肾功能,心电图正常。102 例治疗前血象:WBC $< 4.0 \times 10^9/L$ 者 2 例,Hb $< 110 g/L$ 有 24 例,Plt $< 100 \times 10^9/L$ 者 2 例,余均在正常范围。患者病程 3 天到 12 个月,中位数 1 个月。按 2009 年国际抗癌联盟 T N M 分期:IIIb 期 34 例,IV 期 68 例。IV 期中两肺转移 26 例,肝转移 16 例,颅内转移 16 例,骨转移 24 例,肾上腺转移 6 例(其中多例呈多脏器转移)。对照组 294 例患者为同期舟山医院胸外科住院患者,病程 1 天到 16 个月,中数 1 天(首诊确诊在舟山医院)。经肺穿刺,气管镜,淋巴结活检,痰液检查等病理学或细胞学确诊。其中男 219 例,女 75 例,年龄 34~86 岁。平均 62 岁。IIIb 期 70 例,IV 期 224 例。IV 期中,两肺转移 75 例,肝转移 42 例,颅内转移 55 例,骨转移 60 例,肾上腺转移 18 例(其中多例呈多脏器转移)。两组的性别,年龄及分期之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3. 中西医组治疗方法

在蟾蜍保元汤治疗前或治疗时,所有患者均在首诊医院接受过化疗。化疗方案为第 3 代细胞毒药物:长春瑞滨,吉西他滨,紫杉醇,多西紫杉醇等联合铂类药物,常规剂量(见对照组描述),1~10 周期不等。蟾蜍保元汤方组:干蟾 18 g,蛭蜥 10 条,生南星 15 g(先煎 1 小时),生半夏 15 g(先煎 1 小时),生地 90 g,生黄芪 60 g,当归 18 g,生晒参 10 g,白花蛇舌草 60 g 等。据临床辨证,给予加减。如颅内转移加羚羊角,僵蚕等。肝转移加红豆杉,大腹皮等。骨转移加蕲蛇肉,苏木等。每日一剂,水浸 5 小时(浸透饮片)煎汁得 200~300 ml。2 次煎服。

2.4. 对照组治疗

80% 的患者采用 NP 方案化疗,15% 的患者采用 GP 方案,5% 的患者采用 TP 方案,EP 方案。仅有 3 例用吉非替尼。NP 方案:长春瑞滨 25~30 mg/m² 静脉滴注,第 1,8 天;顺铂 30 mg/m² 静脉滴注,第 1,3 天。3 周为 1 周期。GP 方案:吉西他滨 800~1000 mg/m² 静脉滴注,60 分钟滴完,第 1,8 天;顺铂用法同上,3 周为 1 周期。TP 方案:紫杉醇 175 mg/m² 静脉滴注,第 1 天;顺铂用法同上,3 周为 1 周期。EP 方案:依托泊苷 80 mg/m² 静脉滴注,连续 5 天。顺铂用法同上,3 周为 1 周期。294 例化疗 2~8 周期。化疗前后配合利尿,止吐,升白细胞等辅助治疗。

2.5. 实验室检查

两组治疗前做颅脑,胸部,肝,骨骼,肾上腺的 CT(MRI)检查。以明确转移状况。同时称体重,检查血象,淋巴细胞亚群及肝肾功能等。治疗 6 个月后复查,以比较治疗前后的变化。

2.6. 生存时间调查

通过门诊,住院随访,电话随访或家访,调查了两组患者的生存期限,并进行统计学比较。

2.7. 毒副反应评价

比较两组治疗前后血象,T 细胞亚群及体重丢失的检查结果。

2.8. 统计学方法

采用 SPSS 17 软件,治疗前后各项指标的比较采用 t 试验,生存期计算采用寿命表法和 Kaplan-Meier 法并进行对数秩和检验。两个率的比较采用 X^2 检验。 $P < 0.05$ 为统计学差异显著。

3. 结果

3.1. 疗效

中西医组的无疾病进展生存期(PFS)为 10 ± 6.3 个月。由于对照组 4~6 个疗程后,患者复诊时间不规

则，后期多为电话随访，所以无法计算确切的 PFS。中西医组的中位生存期 14 个月，对照组的中位生存期 5 个月($P < 0.001$)。两组的 1, 2, 3 年生存率分别为 69.89% vs 17.48%, 43.01% vs 8.63%, 29.78% vs 4.31%(P 均 <0.005)。Kaplan-Meier 生存曲线见图 1。从图中可见，两条曲线从开始到结尾，始终保持着距离，提示生存最短的或生存最长的两组都不一致。在我们结束这篇论文时(2012, 6)中西医结合组还有 7 例患者存活。最长者存活 58 个月，是一位两肺转移患者。

3.2. 毒副反应

中西医组 102 例经蟾蜍保元汤治疗 6 个月，神疲乏力，咳嗽胸痛，心悸气喘等症状体征改善者 80 例(78.4%)。肝肾功能治疗前后均在正常范围内。血象多项指标在治疗前后无显著性差异(在正常值范围)，而血红蛋白在原有基础上有明显上升，统计学有显著差异($P < 0.02$)。T 细胞亚群多在正常范围内， CD_4 虽然治疗后有所下降，但仍在正常范围内。患者 6 个月前体重未见影响。仅有 1 例患者在治疗 5 个月后发现全身性皮炎，并留下色素沉着。对照组在放化疗期间出现消化系统毒性反应较为普遍，且多为一过性，本文不作重点观察。而治疗后的血象下降，体重减轻，T 细胞 CD_8 抑制均很明显($P < 0.001$)(见表 1)。

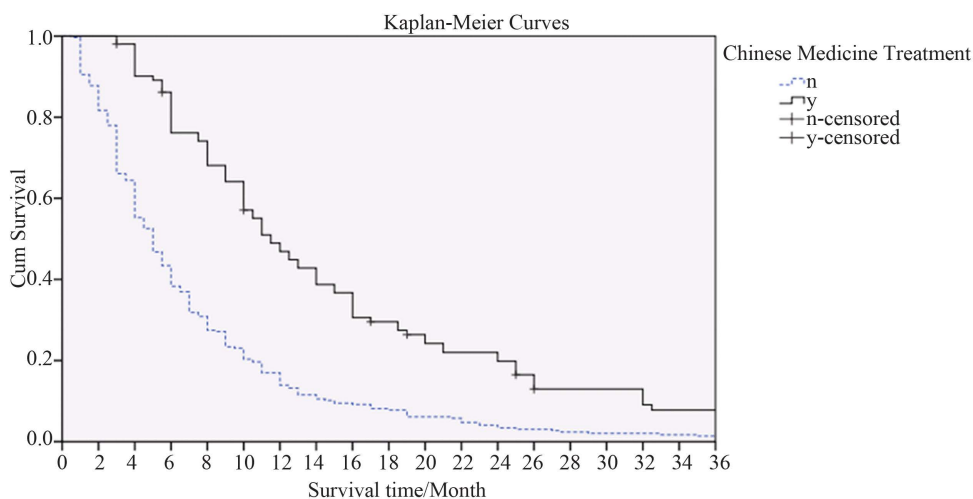


Figure 1. The analysis of survival rates in two groups (Log_Rank test, $P = 0.000$)
图 1. 两组生存率分析 (对数秩和检验, $P = 0.000$)

Table 1. The analysis of health indices before and after treatment in tow groups

表 1. 两组治疗前后健康指标比较 ($\bar{X} \pm SD$)

组别	时间	例数	WBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	Plt($\times 10^9/L$)	$CD_3(\%)$	$CD_4(\%)$	$CD_8(\%)$	BW(Kg)
中西医组	治前	102	7.8 ± 2.9	123.1 ± 4.6	234.2 ± 56.6	68.77 ± 10.28	38.36 ± 10.52	26.14 ± 7.63	56.5 ± 7.0
	治后	80*	7.2 ± 2.0	127.5 ± 11.3	229.3 ± 46.1	65.14 ± 10.52	32.50 ± 8.69	25.19 ± 7.85	56.5 ± 6.3
	t		1.031	2.554	0.410	1.502	2.616	0.528	0.044
	P		>0.2	<0.02	>0.5	>0.1	<0.02	>0.5	>0.5
对照组	治前	294	7.6 ± 3.1	123.2 ± 17.5	<0.001	62.73 ± 9.82	38.48 ± 8.24	21.67 ± 8.96	61.3 ± 5.7
	治后	172*	7.6 ± 3.1	101.5 ± 15.7	116.3 ± 51.2	60.98 ± 7.94	39.37 ± 5.37	16.33 ± 5.25	57.7 ± 5.5
	t		9.297	11.03	12.646	2.38	0.996	6.24	9.81
	P		<0.001	<0.001	12.646	<0.02	0.323	<0.001	<0.001

*患者在治疗过程中未能到 6 个疗程或 6 个月就已有死亡发生。

4. 讨论

由于中医学理论的核心是整体观念和辨证论治，临床注重个体化治疗，我们研究晚期肺癌生存时间又是一项时间跨度较长的研究工作。采用循证医学中的队列研究，既可以充分体现中医的个体化诊疗特点，又可以评价中医治疗的远期疗效。是较为合适的，目前临床较为热点的科研方法学。

与大多数文章不同，我们的纳入标准对 ECOG 评分不限制。这会引来一部分读者的迷惑：PS 是一项独立的预后因素，如何消除选择性偏倚？我们有下列几个特殊性来缩小选择性偏倚：1) 在对照组，由于舟山地区的交通特殊性，患者诊治多在舟山医院，294 例中位数只有 1 天，所以，这组的 PS 很少上 2 以上。PS 在 3 以上的主要是中西医结合组，来自化疗后的一部分患者。但是这部分 PS2-4 的患者，是一部分“假高 PS”患者，即他们不是真正因病情危重而卧床不起(PS4)，是因为化疗的打击，化疗的副反应而导致可逆的 PS4 的。众所周知，中药能调理患者的内环境，也正因为中医的个体化，辩证施治这批患者很快使 PS4 逆转回 PS2 或 1，甚至恢复到 PS0 的状况。这在我的临床实践中得以证实，本文的许多患者就是有一段这样的“洗脱期”。2) 对 PS 的限制一般是为了疗效受偏倚的影响，如 PS0 与 PS4 的患者，其化疗使瘤体缩小，使病情稳定，使 PFS 延长等方面，有很大区别。而我们研究的终点目标是死亡。死亡受偏倚的影响极小。我们往往这么说，肺癌化疗一般 6 个疗程，多打对肿瘤缓解可能有好处，但不会延长生存期。这就是死亡不易受混杂因素影响的最有力的佐证[7]。3) 如果我们严格控制 PS，要排斥大部分晚期病人，这与我们的医生宗旨是有悖的，对我们研究晚期肺癌的治疗不利的。也正因为 RCT 的结果难以推广临床，循证医学替代传统的 RCT 而成为热点。我们的思维当然也应该从最大效力转换到最大效果，进行效益比较研究(CER)[8]。而在当今的循证医学时代，我们也应该聆听患者的需求。从而，我们采用了循证医学的队列研究——论证强度稍低于 RCT，而可行性远好于 RCT。至于随访偏倚，我们的工作做得十分扎实的：首先我们有良好的医患关系(见百度贴吧，苏尔云吧)，使我们的患者愿意协助随访。其次，我们有专门的随访小组，舟山医院院长领导，研究随访的时间(如晚饭后家访易成功)。随访对象的选择(如家访或电话随访关系最密切且和谐相处的亲人而不是病人)，采用心理学的同理能力运用等等。加上舟山环境的特殊性(海岛)，肺癌生存期极短等因素，随访的成功率非常高。

晚期肺癌的治疗始终是世界面临的棘手问题。晚期肺癌自然病程中位生存期 1~4 个月[2]；虽然从 70 年代 6 只化疗药开始到目前的第 3 代联合化疗，生存期有所延长，但进展非常缓慢。10 年前用含铂联合化疗中位生存期 4~6 个月；近年来第三代细胞毒药物与铂类联合化疗中位生存期上升到 8~14 个月。许多研究者从各个角度来研究提高生存期，Paul L.等试用化疗间隔缩短来延长生存期，但其结果只减轻了毒副作用，而不能延长生存期[9]。更多的研究者希望从靶向药物方面能有所建树，但生存期也没有显著的延长。Gupta R.等用 Meta 分析了 27 篇多中心研究报道，吉菲替尼的中位生存期在 5.4~18 个月，大多数集中在 9~10 月[10]。要想对晚期肺癌的治疗有所突破，延长生存期是关键[11]。

中西医结合治疗晚期肺癌已有较多的报道，但大多数研究注重于中药对患者的生活质量影响[12]-[14]。而靠中医延长晚期肺癌生存期这深层次的研究不多。我们的研究发现，蟾蜍保元汤有较好地延长生存期作用(见图 1)。经蟾蜍保元汤治疗后，PFS 为 10 ± 6.3 个月，中位生存期 14 个月，1 年生存率 69.9%。已与目前疗效较好的研究结果相似[15]。

中医认为，肺癌乃邪毒犯肺，肺失宣降，积聚成核，内热熬阴，终成肺癌。肺癌虽有各种辩证，但气阴两虚，毒热内结是其根本的病理机制。肺癌的五大症状，咳嗽，血痰，胸痛，发热及气促均可归纳为气阴两虚，毒热内结所致。故我们以生地，生黄芪，当归，生晒参补肺气而滋肾阴，扶正祛邪。现代药理研究发现，上述 4 味药物均有抗癌效应[16]-[19]，而人参除其他抗癌作用外，其含有的皂甙 Rg3 还具有对血管表皮生长因子(VEGF)的抑制功能[16]。蟾蜍二物清热祛风，消肿解毒，破瘀通经。蟾蜍的

抗癌作用已是广为人知,陈友芝肿瘤专著中方中用蟾蜍者十有七八[20]。蛭蟪很少用于处方药,但其有很特殊的治疗肺癌效应。王钊等研究证明,蛭蟪在体外实验,高浓度粗提物(0.8%)使肺癌细胞 H14 出现凋亡,而低浓度粗提物(0.4%)诱导肺癌细胞分化来实现抗癌效应[21]。白花蛇舌草清热解毒,活血利湿,泻肺热,治癌肿。单保恩等实验发现,白花蛇舌草刺激 B 细胞产生抗体,增强 T 细胞的细胞毒活性,刺激单核细胞产生细胞因子及增强单核细胞吞噬肿瘤细胞作用,提示白花蛇舌草在体内的抗癌效应是通过增强免疫功能而实现的[22]。而谭宁华等从白花蛇舌草的乙醇提取物中分离出 3 种甾醇类化合物有细胞毒活性[23]。说明白花蛇舌草的抗癌作用有多靶点效应。生南星,生半夏味皆辛温,辛温能散能润,消痞散结,利膈攻坚,化痰治积。用于肺癌多有捷效[24]。生南星和生半夏已提纯许多化学物质如,生物碱,甙类,甾醇类及多糖类成分[25] [26]。郑国灿等研究显示,半夏酒精提取物对动物体内实验有抑制癌细胞生长,生存期延长,体外实验结果则显示有明显的癌细胞杀伤作用[27]。毛竹君等对生南星生半夏水提物研究发现,水提物对癌细胞 HIF-1 α mRNA 表达减少。从而减弱癌细胞在缺氧环境下的生存能力和侵袭力[28]。传统认为,生半夏,生南星有大毒。其实,半夏的毒性在非水溶性部分[29]。严晓莺等研究发现,生半夏的非久煎剂(<30 分钟),其小剂量(1 g/Kg)和中剂量(5 g/Kg)对小鼠的骨髓,肝,肾没有明显毒性,大剂量(25 g/Kg)对小鼠骨髓,肝,肾有一定的毒性[30]。汪桃利等对生南星用量的临床试验显示,60 克/剂的生南星久煎(>2 小时)对患者的血液学和肾功能没有毒性反应[31]。以上研究说明,本研究用生半夏和生南星的剂量和煎法,一般不会引起血液学和肾功能损坏。

综上所述,蟾蜍保元汤以法统药,配伍严谨,结合现代药理学,对肺癌的各个层面,多个靶点进行治理。患者即能处于一种内环境平衡的良好生活质量下生活,又能对肺癌的细胞毒作用,细胞凋亡, NK 细胞吞噬功能增强, VEGF 的抑制, p53 基因增加 等等。使肺癌细胞较长时间处于静止状态,从而延长了晚期肺癌患者的生存期。

基金项目

2008 年浙江省中医药重点资助项目(No.2008CA113), 专利号: 200910097769.9。2011 年度舟山市科学技术进步奖二等奖; 2012 年浙江省医药卫生科技奖三等奖。

参考文献 (References)

- [1] Vincent, T.D., Samuel, H., Steven, A.R., et al. (2001) Cancer: Principles and practice of oncology. 6th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 917-1018.
- [2] 廖美琳, 主编 (2003) 肺癌. 中国医药科技出版社, 北京, 264.
- [3] 郁仁存 (2007) 中医药防治肿瘤的作用和展望. *中国中西医结合杂志*, **5**, 389-390.
- [4] 吴万垠, 龙顺钦, 柴小妹, 等 (2009) 参附注射液对顺铂为基础方案治疗非小细胞肺癌的减毒作用. *中国中西医结合杂志*, **1**, 19-22.
- [5] 夏启松, 孙仁宇, 修瑞娟 (2009) 大黄素抗肿瘤分子机制的研究进展. *中国中西医结合杂志*, **1**, 85-88.
- [6] 苏尔云 (2010) 一种治疗肺癌的中草药组合物. *发明专利公报*, **43**, 136.
- [7] Vincent, T.D., Samuel, H., Steven, A.R., et al. (2001) Cancer: Principles and practice of oncology. 6th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 992.
- [8] Witt, C.M., 黄文静, Lao, L., et al. (2013) 我们需要什么研究来支持将结合医学运用于临床的决策? *中国中西医结合杂志*, **8**, 1030-1035.
- [9] Paul, L., Penella, J.W., O'Brien, M.E.R., et al. (2005) Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better prognosis small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **97**, 666-674.
- [10] Gupta, R., Dastane, A.M., McKenna, R., et al. (2009) The predictive value of epidermal growth factor receptor tests in patients with pulmonary adenocarcinoma: Review of current "best evidence" with meta-analysis. *Human Pathology*,

40, 356-365

- [11] 周清华, 石应康, 陈军, 等 (2011) 基于“分子分期”的局部晚期非小细胞肺癌“个体化外科治疗”的长期生存结果. *中国肺癌杂志*, **2**, 86-106.
- [12] 游捷, 施志明, 韩宝惠, 等 (2006) 采用国际生存质量量表评价肺积方治疗非小细胞肺癌患者生存质量. *中国中西医结合杂志*, **1**, 33-37.
- [13] 张霆, 李永强, 马胜林, 等 (2007) 滋水清肝饮对老年晚期非小细胞肺癌患者生活质量影响的临床研究. *中国肺癌杂志*, **4**, 334-336.
- [14] 孙宏新, 覃晶, 周宜强 (2009) 消瘤保肺丸配合化疗对中晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响. *中国中西医结合杂志*, **1**, 23-25.
- [15] 王敬慧, 张树才 (2008) 晚期非小细胞肺癌化疗进展——2008年 ASCO 年会报道. *中国肺癌杂志*, **6**, 832-838.
- [16] 陈文真, 欧阳学农 (2005) 人参皂苷抗癌机制的研究进展. *福建中医药*, **2**, 52-53.
- [17] 王润田, 单保恩, 李巧霞, 等 (2002) 黄芪提取物免疫调节活性的体外实验研究. *中国中西医结合杂志*, **6**, 453-456.
- [18] 陈超, 许莉, 王栋 (2002) 地黄中糖类的变化对其抗癌作用的影响. *中国实用肿瘤杂志*, **4**, 312.
- [19] 左增艳, 柳钟勋, 李健蕊, 等 (2000) 新型生物反应调节剂当归多糖(ASDP)抗肿瘤作用及对荷瘤小鼠免疫功能的影响. *中国免疫学杂志*, **10**, 545-546.
- [20] 陈友芝 (2003) 陈友芝医案(第一版). 浙江人民出版社, 杭州, 59-66.
- [21] 王钊, 王欢 (2004) 蟾蜍粗提物对 H14 细胞抑制作用的药效研究. *中药材*, **1**, 33-35.
- [22] 单保恩, 张金艳, 杜肖娜, 等 (2001) 白花蛇舌草的免疫学调节活性和抗肿瘤活性. *中国中西医结合杂志*, **5**, 370-374.
- [23] 谭宁华, 王双明, 杨亚滨, 等 (2002) 白花蛇舌草的抗肿瘤活性和初步化学研究. *天然产物研究与开发*, **5**, 33-36.
- [24] 李爱华 (2007) 南星煎治疗 30 例非小细胞肺癌临床观察. *中药材*, **4**, 501-502.
- [25] 汪蕾, 张继振 (2004) 天南星属植物研究进展. *延边大学学报(自然科学版)*, **1**, 66-72.
- [26] Chen, P., Li, C., Liang, S.P., et al. (2006) Characterization and quantification of eight water-soluble constituents in tubers of *Pinellia ternate* and in tea granules from the Chinese multiherb remedy Xiaochaihu-tang. *Journal of Chromatography B*, **843**, 183-193.
- [27] 郑国灿 (2004) 半夏提取液的抗肿瘤性研究. *四川中医*, **9**, 9-11.
- [28] 毛竹君, 张慈安, 武峰, 等 (2011) 生半夏, 南星水提物对人胃癌 BGC823 细胞的侵袭力及 HIF-1 α mRNA 蛋白表达的影响. *现代生物医学进展*, **10**, 1861-1864.
- [29] 王金山, 贾永艳 (2001) 试述半夏的毒性与临床用药形式的关系. *河南中医药学刊*, **6**, 13-14.
- [30] 严晓莺, 陈巨鹏, 董菊, 等 (2012) 中药生半夏水煎液的毒性研究. *中医药信息*, **1**, 102-105.
- [31] 汪桃利, 张蓓, 黄圆圆, 等 (2009) 大剂量生南星治疗鼻咽癌的毒性学研究. *中药材*, **5**, 829-831.