

加味八珍汤影响甲状腺术后甲状旁腺功能的临床研究

崔箫丹, 张双元*

青海大学临床医学院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

摘要

甲状腺疾病的发病率不断升高, 因手术治疗引发的并发症问题也对人们生活及社会经济带来很大的负面影响。随着“中医快速康复外科”理念的提出, 中医药在围手术期的应用已经成为研究热点。减轻术后应激、缓解术后不适是快速康复的要求。中医药独特的多靶点综合调理优势, 对减轻患者的痛苦、缩短患者住院时间、促进患者的康复与改善生活质量, 并在临床上广泛应用及推广具有很大的价值, 同时也是此次课题所研究及探讨的主要内容。

关键词

甲状腺, 甲状旁腺功能, 低钙血症, 加味八珍汤

Clinical Study on the Effect of Jiawei Bazhen Tang on Parathyroid Function after Thyroid Surgery

Xiaodan Cui, Shuangyuan Zhang*

School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 26th, 2023

Abstract

The incidence of thyroid disorders is increasing, and the problem of complications arising from surgical treatment has a significant negative impact on people's lives and socio-economics. With

*通讯作者。

the concept of “Chinese medicine rapid rehabilitation surgery”, the application of Chinese medicine in the perioperative period has become a hot research topic. Reducing postoperative stress and relieving postoperative discomfort are requirements for rapid rehabilitation. The unique multi-targeted comprehensive conditioning advantages of Chinese medicine are of great value in alleviating patients’ pain, shortening their hospitalization time, promoting their recovery and improving their quality of life, and are widely applied and promoted in the clinic, and are also the main content of the research and discussion of this project.

Keywords

Thyroid Gland, Parathyroid Function, Hypocalcemia, Jiawei Bazhen Tang

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

甲状腺疾病是机体内分泌系统中常见疾病, 在对中国 31 个城市 78,470 人的流行病学调查中显示, 其总体患病率为 50.96% [1]。甲状腺结节是甲状腺疾病中常见的一类, 我国甲状腺结节的患病率较高为 20.43%, 且女性明显高于男性患者[1]。甲状腺结节主要分为良性和恶性结节, 前者主要包括甲状腺腺瘤、结节性甲状腺肿、单纯性甲状腺肿等, 后者则是我们所熟知的甲状腺癌(TC), 两者鉴别方式主要通过高分辨超声(US)、影像学(CT)、病理针吸细胞学穿刺(FNA)及生化检验等进行判断, 不同种类的结节治疗方式不同。对于甲状腺恶性肿瘤, 在全世界范围内 TC 是最常见的恶性内分泌疾病, 根据 GLOBOCAN2020 的统计, 其占全球 1930 万新发癌症病例的 3.0%, 占全球 1000 万癌症死亡病例的 0.4% [2]。与此相比, 我国在 2015 年统计 TC 占有新发癌症病例的 2.1% (90,000 例新病例)和所有癌症死亡病例的 0.2% (6800 例死亡) [3]。1990~2019 男性和女性的甲状腺癌年龄标化发病率均呈上升趋势, 其中 40~44 岁的女性患甲状腺癌的风险最高, 50 岁及以上的男性患甲状腺癌的风险相对较高[4]。尽管总体发病率相对较高, 但甲状腺癌死亡率在较长时期内保持相当稳定, 其十年相对生存率大于 90% [5]。目前大部分无症状及较小的甲状腺良性结节并不需要特殊治疗, 而对于有压迫症状、胸内甲状腺腺瘤、合并甲亢等良性及大部分恶性结节的治疗主要是通过外科手术、射频消融术、无水酒精注射等方法。

甲状腺外科手术是治疗中最常用的一种方式, 一方面可切除原发病灶, 另一方面则可避免病灶的复发, 但同时术后并发症的发生则不可避免。其主要原因有: ① 甲状旁腺血运受损; ② 甲状旁腺挫伤; ③ 误切甲状旁腺。甲状旁腺通常附在腺背面外膜上, 但也有发现位于甲状腺包膜内或甲状腺实质内, 甲状腺手术时很容易误伤, 造成甲状旁腺功能减退。低钙血症是受多种因素影响的复杂症候, 甲状旁腺功能减退可能是其主要原因。甲状旁腺机能低下是甲状腺手术中最常见和最严重的并发症之一, 在临床主要表现为低钙血症[6]-[12]。相关文献报道, 甲状腺全切术后短期内出现甲状旁腺功能低下的概率超过 60% [13]。甲状旁腺功能减退症(HypoPT) (甲状旁腺功能减退症定义为血清 PTH 水平 < 15.0 pg/mL)是甲状腺全切术(TT)后常见的并发症之一, 表现形式以低钙血症(定义为血清总钙离子水平低于 2.0 mmol/L)、高磷血症(定义为血清磷离子水平高于 1.61 mmol/L)等为主, 其临床表现为伴或不伴有口周或手指感觉异常、肌肉痉挛, 但有时会导致严重或危及生命的症状, 例如心律失常、心力衰竭和喉痉挛等, 也是影响患者术后生活质量的重要因素。据全球统计, 术后暂时性低钙血症(持续时间 < 6 个月)发生率为 25.4%~83%, 而永久性低钙血症(持续时间 > 6 个月)为 0.12%~4.6% [14], 主要造成原因为意外切除、甲状旁腺及其血

供损伤等。PTH 是由甲状旁腺主细胞分泌的碱性单链多肽类激素, 半衰期很短(约 3~5 分钟), 主要功能是调节体内钙、磷的代谢, 通过促使血钙浓度增加和血磷浓度下降的方式参与机体内环境的稳定[15][16]。有研究表明[17]术后第 1 天清晨血清 PTH 检验指标就可预测术后甲状旁腺功能损伤, 其敏感性和特异性为 99%。镁离子是体内维持离子平衡中的一类, 可通过刺激甲状旁腺细胞上的钙敏感受体, 在促进和减少 PTH 分泌作用方面具有复杂的作用[18]。正常的 PTH 分泌需要在合适的 Mg^{2+} 水平环境下, 在高镁血症的情况下(定义为血清镁离子浓度高于 1.25 mmol/L) PTH 合成和分泌会减少, 而轻度低镁血症会刺激 PTH 的分泌, 但严重的低镁血症则会减少 PTH 的分泌, 术后低镁(定义为血清镁离子浓度低于 0.75 mmol/L)是低钙血症的独立预测因子, 与低钙血症发生率相关[19][20]。在对于判断甲状旁腺功能损伤方面, 体内术后血钙、磷、镁离子水平具有重要作用。

甲状腺疾病属于中医学“瘰疬”范畴, 早在《吕氏春秋》就有记载, 宋·陈言《三因极一病证方论》对瘰疬作了“五瘰”之分, 即石瘰、肉瘰、筋瘰、血瘰、气瘰。现代医学认为, 甲亢、单纯性及部分地方性甲状腺肿多属“气瘰”, 结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤多属“肉瘰”, 甲状腺癌归属“石瘰”, 甲状腺炎归属“瘰疬”。岭南疡科流派代表性传承人名老中医蔡炳勤教授指出, 瘰疬为有形之邪, 临床可见颈前肿物, 或无不适, 或伴局部肿瘤, 而有形之邪总归于“痰结”[21]。甲状腺疾病不外乎因情志内伤、阴阳虚损、肝脾气逆、痰湿内生、瘀血凝结、感山岚水气、体质因素等影响, 津凝痰聚搏结于颈前所致, 引起血脉瘀阻、气痰瘀虚四者合而为患, 病位在肝脾肾三脏[22]。其对中医手术观的核心理念即“祛邪为匡正, 邪去更扶正”, 以促进机体健康为最终目标[23]。因此, 对于有手术指征的甲状腺疾病, 特别是甲状腺癌, 应指导患者尽早进行手术治疗, 防止肿瘤转移至淋巴结等处影响疾病的预后。中医对外科手术坚持“祛邪以救本, 祛腐不伤新, 祛邪不伤正”的观念, 而手术为金刃之伤必然耗伤气血[24]。无论是机械损伤还是热损伤, 均会有血运不良、功能降低。

甲状腺手术后甲旁减属中医学中的“痉症”范畴。痉症是由于筋脉失养所引起, 以项背强直、四肢抽搐, 甚至口噤、角弓反张为主要临床表现。该病以症状命名, 可单独发病, 也可发生于其他疾病过程。《内经》奠定了其外邪致痉的理论基础。中医认为痉症病因主要分 3 类: ① 外感六淫; ② 误治伤亡津液; ③ 产后血虚, 汗出中风。原发性甲旁减与素体肝肾精血不足、气血亏虚有关。气血生化乏源, 脏腑筋脉皮肤失养, 血虚生风、肝风内动, 发为痉症。继发性甲旁减即甲状腺术后甲旁减, 多与津液伤亡、瘀血内阻关系密切[25]。明·张景岳提出了“内伤致痉”的理论, 治疗上强调“以气血为主”, 重视培补气血阴阳。甲状旁腺功能正常依赖充足的气血和顺畅的运行。气虚则血弱, 气滞则血停, 出血则血瘀, 气血不足与瘀血互为因果, 相互影响, 为甲旁减的重要发病机制。瘀血病机对于术后甲旁减具有重要意义, 也是目前临床重点研究方向。《内经》对活血化瘀理论的建立奠定基础, 《伤寒论》完善了活血化瘀的治疗。这都为术后甲旁减运用中药治疗提供理论依据[26]。手术操作过程中出现的甲状旁腺血运受阻、血流不畅、瘀血内阻, 因瘀血致邪则使痉症发作。甲旁减中药疗法具有独特优势。近年来, 采用中药法治疗暂时性甲旁减的报道逐年增多。中医在长期的医疗实践中, 对痉症认识和治疗积累了丰富的理论和实践经验[27]。此研究中的八珍汤是源自《正体类要》的古方, 由当归、川芎、白芍、熟地黄、人参、白术、茯苓、炙甘草 8 味中药组成, 为补气方四君子汤和补血方四物汤的合方, 祖国医学认为, 气为血帅, 血为气母, 精生血, 精血同源, 互相资生, 互为依存。四君子汤健脾益气, 四物汤补血养血, 八珍汤汇两方之功, 奏两方之效。八珍汤作为中医临床“气血双补”的代表方剂[28]。方中人参和熟地黄共为君药, 具有益气养血的功效; 茯苓和白术为臣药, 健脾益气; 当归和白芍补血和营; 川芎为佐药, 行气活血; 甘草为使药, 调和全方[29]。加入二至丸出自明代王三才的《医便》[30], 由女贞子、墨旱莲二味药组成, 具有平补肝肾, 凉血止血的功效; 加入柴胡、枳实调肝; 现代临床研究表明, 八珍汤能显著改善围手术期情况, 提升血红蛋白、外周血红细胞水平, 提高免疫功能, 减轻骨髓抑制, 改善生活质量, 降低不良

反应,起到减毒增效的作用[31]。

近些年大量研究对八珍汤的药理机制进行了研究,表明其在抗凝、抗氧化、提高造血、调节免疫等方面具有活性[32]。患者术后疼痛等的原因与一些炎症因子与细胞因子分泌过量有密切关系,抑制这些因子的分泌对于减轻疼痛有积极帮助[33]。CK是一种重要的细胞内酶,参与能量代谢,当肌肉细胞膜损伤,CK会大量分泌以促进受损肌肉的修复。故临床上常通过检测CK来评价肌肉损伤程度[34]。hsCRP被认为是评估全身炎症反应的最佳指标之一,它是在炎症反应刺激下由肝脏合成分泌的一种急性期蛋白,可受到多种细胞因子如IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等调控和诱导,这些细胞因子也是炎症反应的非特异性标志物。一般在出现于损伤、感染或炎症反应后数小时内开始上升,并在48h内达到峰值,在损伤愈合、感染或炎症反应消退后消失[35]。IL-6是一种多效细胞因子,可参与多种生物活性,如诱导急性期反应物、免疫球蛋白合成、T细胞激活等。研究表明,IL-6可通过T、B细胞等生物学效应引起痛觉过敏[36]。有研究表明八珍汤能够降低血清CK、hs-crp、IL-6水平,这可能是患者术后近期疼痛与功能改善更快、感染率更低的内在机制。

此外临床研究发现,患者术后易出现胃肠功能紊乱、营养物质代谢异常、机体免疫防御功能受损的临床表现,且化学治疗会加重胃肠功能损伤以及免疫抑制,使患者出现一系列不良预后[37]。临床上多采用各种营养免疫制剂对症支持,但疗效不明显,且不良反应较多。中医药在提高化学治疗患者生活质量、减少不良反应、增强免疫力等方面有独特的优势[38]。术后患者处于正气亏虚、余邪未尽的病理阶段,治疗以扶正为主,可以通过补益类的复方提高患者的营养状况和免疫功能[39]。加味八珍汤是补气益血的经典方剂,具有益气健脾、养血祛邪的功效。IgG可以通过固定补体和结合巨噬细胞促进机体吞噬作用;IgA参与胃肠道黏膜的免疫反应;IgM具有激活补体和调节免疫的作用,并通过补体介导促进肿瘤细胞的破坏[39][40]。T淋巴细胞是直接靶向肿瘤的保护性免疫细胞,维持细胞免疫反应,其自身活性可用于肿瘤的免疫治疗,并可用来评估预后。其中CD4⁺T细胞是主要的辅助T细胞,能介导免疫反应,抑制癌细胞周期,在抗肿瘤免疫中有积极作用[41]。CD8⁺T细胞是细胞毒性T细胞,是肿瘤微环境中浸润的主要淋巴细胞亚群,会抑制机体免疫应答,削弱机体抗肿瘤能力[42]。而CD4⁺/CD8⁺T细胞比值是评估免疫功能的重要指标,两者数量平衡的稳态维持着机体正常的免疫功能。手术应激、化学治疗药物以及营养不良均会削弱机体免疫功能,通过阻断DNA合成,降低CD4⁺T细胞作用,致使CD4⁺/CD8⁺T细胞比值失衡[43]。但运用中医理论辨证施治,常能取得好的效果。综上所述,甲状腺疾病的发病率不断升高,因手术治疗引发的并发症问题也对人们生活及社会经济带来很大的负面影响。随着“中医快速康复外科”理念的提出[44][45],中医药在围手术期的应用已经成为研究热点。减轻术后应激、缓解术后不适是快速康复的要求。中医药独特的多靶点综合调理优势,对减轻患者的痛苦、缩短患者住院时间、促进患者的康复与改善生活质量,并在临床上广泛应用及推广具有很大的价值,同时也是此次课题所研究及探讨的主要内容。

参考文献

- [1] Li, Y., Teng, D., Ba, J., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Long-Term Universal Salt Iodization on Thyroid Disorders: Epidemiological Evidence from 31 Provinces of Mainland China. *Thyroid*, **30**, 568-579. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0067>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [4] Li, Y., Piao, J. and Li, M. (2021) Secular Trends in the Epidemiologic Patterns of Thyroid Cancer in China over Three

- Decades: An Updated Systematic Analysis of Global Burden of Disease Study 2019 Data. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 707233. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.707233>
- [5] Vigneri, R., Malandrino, P. and Vigneri, P. (2015) The Changing Epidemiology of Thyroid Cancer: Why Is Incidence Increasing? *Current Opinion in Oncology*, **27**, 1-7. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000148>
- [6] Affeck, B.D., Swartz, K. and Brennan, J. (2003) Surgical Considerations and Controversies in Thyroid and Parathyroid Surgery. *Otolaryngologic Clinics of North America*, **36**, 159-180. [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(02\)00135-4](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(02)00135-4)
- [7] Turner, H.E., Harris, A.L., Melmed, S., et al. (2003) Angiogenesis in Endocrine Tumors. *Endocrine Reviews*, **24**, 600-632. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0008>
- [8] Shaha, A.R. (2008) Complications of Neck Dissection for Thyroid Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **15**, 397-399. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9724-x>
- [9] Asari, R., Passler, C., Kaczirek, K., et al. (2008) Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy; a Prospective Study. *The Archives of Surgery*, **143**, 132-137. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2007.55>
- [10] Chung, Y.L. (2003) Parathyroidectomy Hypocalcemia. *Journal of the American College of Surgeons*, **196**, 497-498. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(02\)01888-4](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(02)01888-4)
- [11] Fewins, J., Simpson, C.B. and Miller, F.R. (2003) Complications of Thyroid and Parathyroid Surgery. *Otolaryngologic Clinics of North America*, **36**, 189-206. [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(02\)00129-9](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(02)00129-9)
- [12] Sakorafas, G.H., Stafyla, V., Bramis, C., et al. (2005) Incidental Parathyroidectomy during Thyroid Surgery: An Underappreciated Complication of Thyroidectomy. *World Journal of Surgery*, **29**, 1539-1543. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0032-y>
- [13] 彭友, 韩志江, 丁金旺, 等. 滤泡状甲状腺癌临床诊治分析[J]. 实用医学杂志, 2015, 33(9): 1497-1500.
- [14] Clarke, B.L., Brown, E.M., Collins, M.T., et al. (2016) Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 2284-2299. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908>
- [15] Giudice, M.L., Mihalik, B., Dinnyés, A., et al. (2019) The Nervous System Relevance of the Calcium Sensing Receptor in Health and Disease. *Molecules*, **24**, Article No. 2546. <https://doi.org/10.3390/molecules24142546>
- [16] Goltzman, D., Mannstadt, M. and Marcocci, C. (2018) Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Vitamin D in Clinical Medicine*, **50**, 1-13. <https://doi.org/10.1159/000486060>
- [17] Selberherr, A., Scheuba, C., Riss, P., et al. (2015) Postoperative Hypoparathyroidism after Thyroidectomy: Efficient and Cost-Effective Diagnosis and Treatment. *Surgery*, **157**, 349-353. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.007>
- [18] Anast, C.S., Winnacker, J.L., Forte, L.R., et al. (1976) Impaired Release of Parathyroid Hormone in Magnesium Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **42**, 707-717. <https://doi.org/10.1210/jcem-42-4-707>
- [19] Garrahy, A., Murphy, M.S. and Sheahan, P. (2016) Impact of Postoperative Magnesium Levels on Early Hypocalcemia and Permanent Hypoparathyroidism after Thyroidectomy. *Head & Neck*, **38**, 613-619. <https://doi.org/10.1002/hed.23937>
- [20] Brophy, C., Woods, R., Murphy, M.S., et al. (2019) Perioperative Magnesium Levels in Total Thyroidectomy and Relationship to Hypocalcemia. *Head & Neck*, **41**, 1713-1718. <https://doi.org/10.1002/hed.25644>
- [21] 林鸿国, 黄学阳, 王建春, 等. 蔡炳勤教授治疗甲状腺疾病经验介绍[J]. 新中医, 2011, 43(12): 157-158.
- [22] 陈德宁, 万力生. 中医外科临证治要[M]. 北京: 学苑出版社, 2012: 182-213.
- [23] 陈志强, 谭志健. 蔡炳勤外科学术经验集[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 6-12.
- [24] 黄学阳, 刘大晟, 林鸿国, 刘明, 蔡炳勤. 从病因病机探析瘰疬的中医防治[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(4): 460-462.
- [25] 王梦迪, 朱见, 曹宪姣, 贺青卿. 甲状旁腺功能减退症与中医瘰疬的关系[J]. 外科理论与实践, 2019, 24(6): 543-545.
- [26] 刘明武. 中医活血化瘀理论溯源[J]. 辽宁中医杂志, 1998, 25(11): 16-17.
- [27] 白秀玲, 李秀琴. 瘰疬针灸治验 2 则[J]. 内蒙古中医药, 1995, 14(S1): 50-51.
- [28] 薛红莉. 八珍汤补益气血作用研究进展[J]. 河南中医, 2010, 30(10): 1039-1041.
- [29] 韩铮, 蒋科卫, 赵秉元, 李润民, 邵耀. 基于网络药理学的八珍汤治疗手术后贫血作用机制研究[J]. 中国现代中药, 2021, 23(7): 1213-1220.
- [30] 彭怀仁. 二至丸、人参胡桃汤、龟鹿二仙胶考源[J]. 湖北中医杂志, 1984(5): 321.
- [31] 任小银. 八珍汤对肺癌化疗致白细胞减少症患者免疫功能的影响及安全性分析[J]. 光明中医, 2021, 36(21): 3626-3628.

- [32] 田好超, 李哲, 张宏军. 八珍汤在骨伤科应用研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(5): 981-984.
- [33] 牛朝阳, 李鹏超, 孟庆良. 腰椎间盘突出症的中医诊疗思路探析[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(9): 37-40.
- [34] 于亚东, 刘孟军. 中药辅助微创椎间孔镜技术治疗腰椎间盘突出症的疗效及对血浆 hs-CRP、CPK、IL-6 水平的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(4): 662-665.
- [35] 戎珊珊, 谢凯, 沈巍, 等. 腰椎间盘突出症患者血清超敏 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 在微针刀治疗前后表达水平的对比研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(7): 817-820.
- [36] 孙钰, 杨可, 王小燕, 等. 针灸治疗腰椎间盘突出症的思路与方法[J]. 针灸临床杂志, 2018, 34(11): 1-5.
- [37] 习隽丽, 石磊, 张昌敏, 等. 中医健脾法配合 FOLFOX 化疗方案对结肠癌术后癌因性疲乏、Th1/Th2 免疫应答平衡和周围神经病变的影响观察[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1503-1505.
- [38] 伊凡, 王子怡, 刘少康, 等. 中医药联合化疗在结直肠癌临床治疗作用中的系统评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(2): 148-154.
- [39] 李帅, 李硕. 扶正固本汤联合 FOLFOX 化疗对大肠癌患者术后外周血 CD4+CD45RA+T 水平的影响及疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(1): 98-102.
- [40] 张帆, 邸泰霖, 韩克松. 免疫球蛋白水平对术后结直肠癌复发的影响及预测价值分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(4): 726-729.
- [41] Dimberg, J., Andersson, R.E. and Haglund, S. (2020) Genomic Profiling of Stage II Colorectal Cancer Identifies Candidate Genes Associated with Recurrence-Free Survival, Tumor Location, and Differentiation Grade. *Oncology*, **98**, 575-582. <https://doi.org/10.1159/000507118>
- [42] Marshall, K.M., Loeliger, J., Nolte, L., *et al.* (2019) Prevalence of Malnutrition and Impact on Clinical Outcomes in Cancer Services: A Comparison of Two Time Points. *Clinical Nutrition*, **38**, 644-651.
- [43] 王丹丹, 张科. 补中固本益胃方对中晚期结肠癌根治术后化疗患者疗效及免疫平衡、血清鱼精蛋白 1 的影响[J]. 河北中医, 2020, 42(4): 507-511.
- [44] 黄建平. 中医药在围手术期快速康复外科中的作用[J]. 上海医药, 2017, 38(8): 3-6.
- [45] 陈志强. 围手术期快速康复的中医外治特色与优势[C]//中国中西医结合学会围手术期专业委员会. 第九届全国中西医结合围手术期医学专题研讨会论文集. 北京: 医药卫生科技, 2014: 7.