

· 数据挖掘 ·

基于现有抗肿瘤类中药艾迪的动物试验有效性评价

袁小龙¹, 李婷¹, 王勤^{2*}

(1. 张掖医学高等专科学校, 甘肃 张掖 734000; 2. 甘肃省张掖市食品药品检验所, 甘肃 张掖 734000)

[摘要] 目的:旨在评价中药艾迪对动物移植瘤影响的有效性。方法:计算机检索电子数据库,纳入艾迪干预移植瘤的动物体内试验。评价纳入研究的质量并提取资料,并用 RevMan 5.0 软件进行统计分析。结果:共纳入 13 篇研究,Meta 分析结果显示:与荷瘤模型组相比,艾迪可改善移植瘤质量,一定程度提高动物免疫功能,且艾迪联合化疗组在瘤重方面优于单纯化疗组。结论:艾迪对于动物移植瘤有一定辅助治疗作用,为后续的研究提供参考。

[关键词] 艾迪; 动物; 移植瘤; Meta 分析

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)10-0349-06

[doi] 10.11653/syjf2013100349

Traditional Chinese Medicine Aidi in Treatment of Transplanted Tumor in Animals

YUAN Xiao-long¹, LI Ting¹, WANG Qin^{2*}

(1. Zhangye Medical College, Zhangye 734000, China;

2. Zhangye Institute for Food and Drug Control, Zhangye 734000, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of Aidi in treatment of transplanted tumor. **Method:** We searched the databases up to September 2011 to identify randomized controlled trials (RCTs) about traditional Chinese medicine Aidi in treatment of transplanted tumor in animals. They evaluated the quality of the included studies and analyzed data by Cochrane Collaboration's RevMan 5.0 software. **Result:** Thirteen RCTs involving 1 643 animal were included. Meta analysis results suggested that there were some certain differences between Aidi groups and model groups bearing tumor, reducing the weight of transplanted tumor and improving immune function in some degree. Besides this, compared with chemotherapy alone, Aidi plus chemotherapy has an advantage in tumor weight. **Conclusion:** The results of indicate that Aidi may have adjuvant therapeutic effects in treatment of transplanted tumor.

[Key words] Aidi; animals; transplanted tumor; Meta-analysis

中药艾迪是以斑蝥为君药,配以人参、黄芪及刺五加等多味中药,经现代科学方法提取精制而成的一种广谱抗癌复方制剂^[1],其常用剂型有艾迪注射液、艾迪滴丸及艾迪冻干粉等。

斑蝥的主要有效成分为斑蝥素,具有明确的抗

肿瘤作用。人参有大补元气、生津止渴、补脾益肺之功效,能增强机体免疫力;人参中含有的多种皂苷、人参多糖及人参挥发油具有抗肿瘤作用。黄芪有补气固表、止汗脱毒、生肌、利尿、退肿之功用;刺五加益气健脾、补肾安神,两者均可增强人体免疫力^[2-3]。

近年来,有关中药艾迪对动物移植瘤影响的报道日益增多,但各研究在抗癌疗效及毒副反应等方面的结果却不尽相同。因此,本研究收集所有关于艾迪治疗动物移植瘤的随机对照试验,客观评价艾迪干预动物移植瘤的有效性,以为后续研究提供参考。

[收稿日期] 20121113(011)

[第一作者] 袁小龙,讲师、主管药师,从事药物制剂研究, Tel: 18993670978, E-mail: 23192266@qq.com

[通讯作者] * 王勤, Tel: 13209360206, E-mail: wangqin690529@yahoo.com.cn

1 资料与方法

1.1 纳入/排除标准

1.1.1 研究类型 中药艾迪干预动物移植瘤的随机对照试验(RCT)。

1.1.2 观察对象 纳入标准:成功接种移植瘤的动物模型,可为 BALB/c 裸小鼠、ICR 小鼠、封闭群 KM 鼠及昆明种小鼠等;排除标准:①实施分组方法不明确;②未提供充足数据或原始研究中的统计学处理数据本研究无法转化和应用者。

1.1.3 干预措施 中药艾迪干预动物移植瘤,无论其剂型为注射液、滴丸或粉针剂等。

1.1.4 结局指标 有效性指标:平均瘤重,移植瘤组织的细胞凋亡率;安全性指标:中位生存时间,用药后体重,胸腺指数,脾脏指数,网状内皮系统的清除速率(K 值),血清(TNF- α)浓度。

1.2 文献检索 计算机检索 PubMed, EMBASE, 中国生物医学文献数据库,检索时间从各数据库建库至 2011 年 10 月。检索词包括 ai di, aidi, ai-di, animal, hare *, rabbit *, mice, rat *, 艾迪, 爱迪, 艾迪注射, 爱迪注射, 动物, 兔, 鼠等。

1.3 数据提取 包括:①一般资料:题目、作者姓名、发表日期和文献来源;②研究特征:研究对象的

一般情况、各组动物的基线可比性及干预措施;③结局指标。如遇分歧通过讨论或根据第 3 位研究人员的意见协商解决。如试验报告不详或资料缺乏,通过信件与作者进行联系获取。

1.4 统计分析 采用 RevMan 5.0 统计软件^[5]进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(OR)为疗效分析统计量,计量资料采用均数差(MD),各效应量均以 95% CI 表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,若 $P > 0.1$,采用固定效应模型进行分析,若存在统计学异质性($P < 0.1$)时,分析异质性来源,确定是否能采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索 共查到相关文献 1 370 篇,去除重复文献 30 篇,通过阅读题名和摘要后排除不符的文献 1 298 篇,初筛后符合标准的 21 篇动物研究进一步阅读全文,最终纳入 13 个有关艾迪的动物试验的 RCT^[6-18]。总样本量为 1 643 例。

2.2 纳入研究情况 共纳入 13 例研究^[6-18],均针对动物移植瘤施行中药艾迪干预,其中艾迪剂型可为注射液、滴丸及冻干粉。部分研究^[6, 8, 10-13, 17-18]涉及阳性对照组,即化疗药物组,比较化疗药物与中药艾迪的效果差异。见表 1, 2。

表 1 纳入研究一般情况

纳入研究	动物类型	动物体重 或(和)周龄	移植瘤类型	艾迪剂型	给药途径	干预时间 /d	观察指标
张金娟 2009 ^[6]	BALB/c 裸小鼠	7 周龄	人胃腺癌 BGC-823	注射液	腹腔注射	14	①②
张金娟 2010 ^[7]	BALB/c 裸小鼠	7 周龄	人胃腺癌 BGC-823	注射液	腹腔注射	14	⑩
张新明 2009 ^[8]	BALB/c 裸雌 性裸鼠	4~6 周龄, 15~20 g	人乳腺癌 SKBr-3	注射液	腹腔注射	7	①②
张晓双 2009 ^[9]	昆明种小鼠	18~22 g	小鼠肉瘤 S180	滴丸	灌胃	10	③④⑥⑦
张晓双 2010 ^[10]	昆明种小鼠	18~22 g	小鼠肝癌 H22	滴丸	灌胃	10	①②
王涛 2005 ^[11]	昆明种小鼠	20 \pm 1 g	小鼠肿瘤 S180、小鼠 肿瘤 H22、人肝癌 HepG2	冻干粉	皮下注射	9	①②
王旗春 2008 ^[12]	ICR 小鼠	5~6 周龄, 18~20 g	小鼠艾氏腹水癌	注射液	腹腔注射	14	⑧
朱世杰 2008 ^[13]	裸鼠	6~8 周龄, (20 \pm 1) g	人肺鳞癌 L78	注射液	腹腔注射	20	②
唐澜 2006 ^[14]	昆明种小鼠、 BALB/c 裸小鼠	(20 \pm 1), (18 \pm 2) g	小鼠肿瘤 H22	注射液	腹腔注射	5	③④⑤
宋延平 2008 ^[15]	昆明种小鼠	18~22 g	小鼠肝癌 H22、小鼠肉 瘤 S180	注射液 (和滴丸)	腹腔注射 (和灌胃)	10	②⑧
潘耀振 2009 ^[16]	昆明种小鼠	18~22 g	小鼠肝癌 H22	注射液	尾静脉注射	7	①②③④⑤⑥⑦
陈杰 2005 ^[17]	封闭群 KM 鼠	(19.83 \pm 1.81) g	小鼠肝癌 H22	注射液	腹腔注射	12	①②③④⑨
蔡敏 2006 ^[18]	昆明种小鼠 C57BL/6 小鼠	18~22 g	小鼠肝癌 H22、小鼠肉 瘤 S180 人白血病 L7212、人肺癌 Lewis	冻干粉	尾静脉注射	7	①②③⑥⑨

注:①用药后动物体重;②移植瘤质量;③脾脏指数;④乳胸腺指数;⑤血清 TNF- α 浓度;⑥网状内皮系统的清除速率(K 值);⑦网状内皮系统的吞噬指数(α 值);⑧中位生存时间;⑨NK 细胞(杀伤细胞)活性;⑩细胞凋亡率。

表2 纳入研究一般情况

纳入研究	各组例数(只)					各组用药类型					各组用药剂量				
	荷瘤模型组	阳性对照组	艾迪低剂量组	艾迪中剂量组	艾迪高剂量组	荷瘤模型组	阳性对照组	艾迪低剂量组	艾迪中剂量组	艾迪高剂量组	荷瘤模型组	阳性对照组	艾迪低剂量组	艾迪中剂量组	艾迪高剂量组
张金娟 2009 ^[6]	6	6	6	6	6	NS ¹⁾	CTX ²⁾	注射液	注射液	注射液	等体积	20a	2.36b	4.72b	9.45b
张金娟 2010 ^[7]	6	6	6	6	6	NS	CTX	注射液	注射液	注射液	等体积	20a	2.36b	4.72b	9.45b
张晓双 2009 ^[9]	12	-	12	12	12/12	NS	-	滴丸	滴丸	滴丸/注射液	等体积	-	0.563b	1.125b	2.25b /16.7c
张晓双 2010 ^[10]	12	12 12	-	12	-	纯化水	CTX 5-FU ⁴⁾	-	-	滴丸	20c	10a 20a	-	1.125b	-
王涛 2005 ^[11]	10	10	10	10	10	NS	5-FU	冻干粉	冻干粉	冻干粉	等体积	10a	5a	10a	15a
王旗春 2008 ^[12]	20	20	20	20	20	NS	DDP	注射液	注射液	注射液	等体积	0.5a	2.5c	5c	10c
朱世杰 2008 ^[13]	10	10	-	-	10	NS	DDP ³⁾	-	-	注射液	等体积	1a	-	-	12b
唐澜 2006 ^[14]	10	-	10	10	10	NS	-	注射液	注射液	注射液	等体积	-	1b	2b	3b
宋延平 2008 ^[15]	60	-	36	36	36/36	纯化水	-	滴丸	滴丸	滴丸/注射液	20c	-	0.562 5b	1.125b	2.25b /16.7c
	60	-	36	36	36/36	纯化水	-	滴丸	滴丸	滴丸/注射液	20c	-	0.562 5b	1.125b	2.25b /16.7c
潘耀振 2009 ^[16]	10	-	10	10	10	纯化水	-	注射液	注射液	注射液	等体积	-	2.29b	4.57b	9.14b
陈杰 2005 ^[17]	6	6	-	-	6	PBS ⁵⁾	5-FU	-	-	注射液	0.5d	0.2d	-	-	0.5d
蔡敏 2006 ^[18]	92	89	90 79	88 77	89 79	NS	CTX	冻干粉 注射液	冻干粉 注射液	冻干粉 注射液	10c	20a	0.972b 1.943b	1.943b 3.886b	3.886b 7.772b
纳入研究	荷瘤模型组	阳性对照组	化疗 + 艾迪低剂量	化疗 + 艾迪中剂量	化疗 + 艾迪高剂量	荷瘤模型组	阳性对照组	化疗 + 艾迪低剂量	化疗 + 艾迪中剂量	化疗 + 艾迪高剂量	荷瘤模型组	阳性对照组	艾迪低剂量 + 化疗	艾迪中剂量 + 化疗	艾迪高剂量 + 化疗
张新明 2009 ^[8]	10	10	10	-	-	NS	NS + CTX + THP ⁶⁾	注射液 + CTX + THP	-	-	0.15 e	0.03 e + 320a + 32a	0.03 e + 320a + 32a	-	-
张晓双 2010 ^[10]	12	12	12	12	12	纯化水	CTX	滴丸 + CTX	滴丸 + CTX	滴丸 + CTX	20c	20a	0.562 5b + 20a	1.125b + 20a	2.25b + 20a
张晓双 2010 ^[10]	12	12	-	12	-	纯化水	CTX	-	滴丸 + CTX	-	20c	10a	-	1.125b + 10a	-
		12		12			5-FU		滴丸 + 5-FU		20a			1.125b + 20a	
蔡敏 2006 ^[18]	12	11	10	9	10	NS	CTX	冻干粉 + CTX	冻干粉 + CTX	冻干粉 + CTX	10c	20a	0.972b + 20a	1.943b + 20a	3.886b + 20a

注: ¹⁾表示生理盐水, ²⁾表示环磷酰胺, ³⁾表示顺铂, ⁴⁾表示 5-氟尿嘧啶, ⁵⁾表示磷酸盐缓冲液, ⁶⁾表示吡柔比星; a 表示 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, b 表示 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, c 表示 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, d 表示 $\text{mL}/\text{只}$, e 表示 $\text{mL} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

2.3 合并结果 纳入的 13 篇文献[6-18]研究涉及中药艾迪对动物移植瘤重、脾脏指数、胸腺指数、血清 TNF- α 浓度、网状内皮系统的清除速率(K 值)等指标的影响。其中,中位生存时间及用药后动物体重

无法合并分析。王旗春 2008^[12]与宋延平 2008^[15]提及中位生存时间;数据显示随着中药艾迪剂量加大,与荷瘤模型组相比中位生存时间逐渐增加,但艾迪大剂量组结果显示存在差异;7 篇研究^[6,8,10,11,16-18]提及

用药后动物体重:数据显示随着中药艾迪剂量加大,与荷瘤模型组相比用药后动物体重逐渐增加,且与单纯化疗相比中药艾迪联合化疗可以增加用药后动物体重;张金娟 2010^[7]提及流式细胞仪测定移植瘤组织的细胞凋亡率,数据显示无论中药艾迪剂量大小,其细胞凋亡率均显著低于化疗药物组,且随着中药艾迪剂量加大,细胞凋亡率逐渐降低。

2.3.1 用药后移植瘤质量随着中药艾迪剂量加大,与荷瘤模型组相比较差异有统计学意义,且单纯艾迪干预组与单纯化疗组比较差异亦有统计学意义,见表 3。

2.3.2 脾脏指数与胸腺指数艾迪低剂量组与荷瘤模型组比较差异无统计学意义,但随着中药艾迪剂量加大,与荷瘤模型组比较差异有统计学意义,且胸腺指数方面单纯艾迪高剂量组与单纯化疗组比较差异有统计学意义,见表 4。

2.3.3 血清 TNF- α 浓度随着中药艾迪剂量加大,与荷瘤模型组比较差异有显著统计学意义,但艾迪高剂量组与荷瘤模型组比较差异无统计学意义。网状内皮系统的清除速率(K 值)方面,艾迪高剂量组与荷瘤模型组比较差异有统计学意义,但艾迪低、高剂量组与荷瘤模型组比较差异无统计学意义,见表 5。

表 3 移植瘤质量的 Meta 分析

结果	纳入研究	各组例数/只		效果评估	
		试验组	对照组	MD(95% CI)	<i>P</i>
移植瘤质量					
艾迪低剂量 vs 荷瘤模型组	5 ^[6,11,15-16,18]	241	268	-0.31 [-0.37, -0.26]	<0.000 01
艾迪中剂量 vs 荷瘤模型组	5 ^[6,11,15-16,18]	237	270	-0.44 [-0.49, -0.38]	<0.000 01
艾迪高剂量 vs 荷瘤模型组	8 ^[6,10-11,13,15-18]	304	356	-0.57 [-0.64, -0.50]	<0.000 01
(艾迪 + 化疗)组 vs 荷瘤模型组	3 ^[8,10,18]	63	70	-0.58 [-0.90, -0.27]	0.000 3
(艾迪 + 化疗)组 vs 单纯化疗组	3 ^[8,10,18]	63	67	-0.21 [-0.34, -0.07]	0.002
艾迪中剂量 vs 阳性对照组	3 ^[6,11,18]	191	193	0.26 [0.17, 0.34]	<0.000 01
艾迪高剂量 vs 阳性对照组	6 ^[6,10-11,13,17-18]	234	233	0.11 [0.04, 0.18]	0.002

表 4 脾脏指数与胸腺指数的 Meta 分析

结果	纳入研究	各组例数/只		效果评估	
		试验组	对照组	MD(95% CI)	<i>P</i>
脾脏指数					
艾迪低剂量 vs 荷瘤模型组	4 ^[9,14,16,18]	92	102	0.48 [-0.23, 1.19]	0.18
艾迪中剂量 vs 荷瘤模型组	4 ^[9,14,16,18]	92	102	1.07 [0.57, 1.58]	<0.000 1
艾迪高剂量 vs 荷瘤模型组	5 ^[9,14,16-18]	111	122	0.93 [0.65, 1.21]	<0.000 01
艾迪高剂量 vs 阳性对照组	2 ^[17-18]	67	66	0.95 [0.59, 1.31]	<0.000 01
胸腺指数					
艾迪低剂量 vs 荷瘤模型组	3 ^[9,14,16]	32	32	0.40 [-0.10, 0.90]	0.12
艾迪中剂量 vs 荷瘤模型组	3 ^[9,14,16]	32	32	0.73 [0.22, 1.24]	0.005
艾迪高剂量 vs 荷瘤模型组	4 ^[9,14,16-17]	50	50	0.65 [0.24, 1.06]	0.002

表 5 血清 TNF- α 浓度与网状内皮系统的清除速率(K 值)的 Meta 分析

结果	纳入研究	各组例数/只		效果评估	
		试验组	对照组	MD(95% CI)	<i>P</i>
血清 TNF- α 浓度					
艾迪低剂量 vs 荷瘤模型组	2 ^[14,16]	32	32	32.79 [3.24, 62.34]	0.03
艾迪中剂量 vs 荷瘤模型组	2 ^[14,16]	20	20	42.89 [7.44, 78.35]	0.02
艾迪高剂量 vs 荷瘤模型组	2 ^[14,16]	20	20	65.88 [-4.16, 135.92]	0.07
网状内皮系统的清除速率(K 值)					
艾迪低剂量 vs 荷瘤模型组	3 ^[9,16,18]	82	92	0.44 [-0.27, 1.14]	0.23
艾迪中剂量 vs 荷瘤模型组	3 ^[9,16,18]	82	92	0.77 [-0.09, 1.63]	0.08
艾迪高剂量 vs 荷瘤模型组	3 ^[9,16,18]	95	104	1.29 [0.32, 2.26]	0.009

3 讨论

艾迪注射液自上市以来已被应用于临床辅助治疗恶性肿瘤^[19-21],如非小细胞肺癌、胃癌等,并且已经初步显现其效果。新干预措施不断被引进临床,动物实验是此过程中临床前研究的主要组成部分。临床前评价(主要是动物实验)所获结论是决策的依据之一^[22]。

动物实验的系统评价被认为是探索提升动物实验对临床研究指导价值的有效方法。虽然有许多潜在的方法学可以用来评价动物实验研究对于人类保健的实用性,包括回顾性分析、动物模型的评价、治疗进展研究、临床医生的观点调查和引用分析。然而,像在其他方面争论的一样,系统评价的方法学在这种情况下更具权威^[23]。动物实验研究的系统评价能够确保尽可能使用现有的动物资料,促进对动物实验研究有效性的认识、提高动物实验效果评价的精确性、促进动物实验数据被推广到人类范围的认识。

本研究通过整合 13 个独立研究^[6-18],结果显示:①用药后移植瘤质量方面,随着中药艾迪剂量加大,与荷瘤模型组相比较中药艾迪可逐渐降低瘤重,且随着剂量增大程度递增;②用药后移植瘤质量方面,艾迪联合化疗优于单纯化疗组,然而单纯艾迪干预组效果劣于单纯化疗组,但其仍符合剂量-效应关系;③脾脏指数与胸腺指数方面,艾迪低剂量组与荷瘤模型组相较无异,但随着艾迪剂量的加大,该中药可增加小鼠脾脏与胸腺指数,即提高小鼠免疫力,且艾迪中剂量组优于艾迪高剂量组。此外,与单纯化疗组比较艾迪高剂量组可显著提高脾脏指数;④血清 TNF- α 浓度方面,随着艾迪剂量加大,该药可显著提高血清 TNF- α 浓度,且存在明显剂量-效应关系,但艾迪高剂量组与荷瘤模型组比较差异却无统计学意义;⑤网状内皮系统的清除速率(K 值)方面,艾迪高剂量组优于荷瘤模型组,但艾迪低、中剂量与荷瘤模型组比较差异无统计学意义。综上所述,本研究显示中药艾迪可一定程度上降低移植瘤质量,也可提升小鼠免疫力。

虽然以 Meta 分析为基础的动物实验系统评价可更客观地评价研究证据,但仍存在一些问题^[24-26],但本研究均针对相关缺陷做出一定弥补努力:①文献偏倚(包括发表偏倚、查询偏倚和筛选偏倚),为申请和获得药品监管部门认可,临床前阶段动物实验以获得尽可能多而且全面的数据为目的,其研究结果常未公开发表,系统完整的数据为实验

厂家所拥有,仅有少量零星的研究报告发表于学术刊物,发表偏倚难以避免。评估文献偏倚的常用方法是绘制漏斗形图,即根据研究规模来评估疗效的散点图,可有效地回顾性监测纳入研究的发表偏倚大小。本研究对纳入文献进行漏斗图分析,结果提示可能存在发表性偏倚。②各研究观察的结局变量可能显著不同,在寻找通用的可量化和具可比性的统计量或结局变量方面有时更困难。本研究通过筛选纳入可反映最终预后并均通用的结局变量,包括用药后体重、移植瘤质量、脾脏与胸腺指数等。③异质性的来源和效应量合并,临床试验的对象为人体,其代谢过程和疾病基本过程相近,遗传背景相近,个体差异可认为很小。但不同种属动物之间差异很大,将来源于不同种属动物实验的结果合并时可能面临如异质性大等诸多问题。本研究纳入研究对象均为小鼠,且啮齿类近交系小动物(大鼠和小鼠)被认为可保证实验对象的同质性和研究质量。此外,各纳入研究间对象纳入排除标准相似,同时各研究都对动物类型、动物用药前体重和(或)周龄、移植瘤类型、干预时间等因素进行了基线一致性分析,中药艾迪组与荷瘤模型组及阳性对照组等具有可比性。

本系统评价纳入研究亦存在以下局限性,从而会影响结果的论证强度:①大多数研究均未提及样本量估算的依据,很多研究样本量都较小,这将导致检验效能低;②纳入相关研究中艾迪剂型不一,包括注射液、冻干粉、粉针剂等,其相同质量所含有效艾迪生药量不尽相同,故各试验低、中、高剂量仅是对其各研究独立而言,参考价值甚微;③所纳入的研究在药物使用时间方面不一致,这对最终的测量指标将会产生一定的影响;④动物和人类具有生物学差异,代谢过程及拟模拟疾病基本过程存在异质性,本研究结果不能真实反映临床;⑤动物实验过分依赖所用动物模型的类型,不同种属之间可重复性差;⑥动物模型基于不同的病理生理过程而设计,实验过程即是观察干预措施作用下模型动物的病理生理变化。现代医学研究多以测量功能学改变为基础,注重整体状态的改善和功能评估,故动物实验在设定观测指标和实验规模方面的方法学缺陷影响其结果指导临床研究;⑦试验设计可不需要专门委员会批准,动物质量未标准化,结果报告可能不完整等。

综上所述,中药艾迪在干预动物移植瘤方面效果优于荷瘤模型组,且艾迪联合化疗组优于单纯化疗组,即中药艾迪对动物移植瘤有一定辅助治疗

作用。

[参考文献]

[1] 刘春安, 彭明. 抗癌中草药大词典[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1994: 20.

[2] 朱广媛, 李东华, 张树范, 等. 艾迪注射液的临床研究进展[J]. 中医学报, 2010, 38(1): 123.

[3] 张毅. 艾迪注射液临床应用进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(6): 91.

[4] Jadad A R, Moore R A, Carroll D. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials; is blinding necessary [J]. Control Clin Trials, 1996, 17: 1.

[5] Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: the nordic cochrane Cencer, The Cochrane Collaboration, 2008.

[6] 张金娟, 温彩兰, 张贵林. 艾迪注射液对裸鼠人胃癌移植瘤的抑瘤作用研究[J]. 贵阳医学院学报, 2009, 34(6): 357.

[7] 张金娟, 张贵林. 艾迪注射液对裸鼠人胃癌移植瘤细胞凋亡的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2010, 35(1): 34.

[8] 张新明, 刘歆, 潘琪. 化疗药物联合艾迪注射液治疗 Her-2/neu 过表达乳腺癌移植瘤裸鼠的实验研究[J]. 中国中医急症, 2009, 18(10): 1654.

[9] 张晓双, 宋延平, 白黎明. 艾迪滴丸对 S180 荷瘤小鼠免疫调节作用的实验研究[J]. 江西中医学院学报, 2009, 21(4): 57.

[10] 张晓双, 宋延平, 武苗. 艾迪滴丸对 H22 荷瘤小鼠化疗的增效减毒作用[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(2): 126.

[11] 王涛, 孙世伟, 林佳亮, 等. 艾迪冻干粉抗肿瘤作用的实验研究[J]. 医药导报, 2005, 24(6): 464.

[12] 王旗春, 田艳萍, 李睿明. 艾迪注射液对小鼠艾氏腹水癌的治疗作用[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(3): 88.

[13] 朱世杰, 贾立群, 李佩文. 艾迪注射液抑制肿瘤新生血管形成的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(11): 55.

[14] 唐澜, 曾凡波, 吴明琿, 等. 艾迪注射液对荷 H22 瘤小鼠免疫作用的影响[J]. 医药导报, 2006, 25(2): 104.

[15] 宋延平, 刘伟, 张晓彬. 艾迪滴丸抑瘤及延长生命的实验研究[J]. 陕西中医, 2008, 29(7): 914.

[16] 潘耀振, 余黎, 李晓冬, 等. 艾迪注射液抗肿瘤作用及其对免疫功能的增强效应研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(6): 1491.

[17] 陈杰, 张先稳. 艾迪注射液对荷瘤小鼠的抗瘤效应及免疫调节作用[J]. 徐州医学院学报, 2005, 25(3): 208.

[18] 蔡敏. 注射用艾迪(冻干)抗肿瘤药效和安全性研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006: 5.

[19] 郑卫红, 杨洪芬, 陈智, 等. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期肺癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(11): 195.

[20] 王天武. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 261.

[21] 周晓红. 艾迪注射液联合放化疗治疗中晚期肺癌 40 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 284.

[22] The Royal Society. The use of non-human animals in research; a guide for scientists. Available from URL: <http://www.Royalsoc.ac.uk/news/February2004>.

[23] Sandercock P, Roberts I. Systematic reviews of animal experiments[J]. Lancet, 2002, 360: 586.

[24] Roberts I, Kwan I, Evans P, et al. Does animal experimentation inform human healthcare? Observations from a systematic review of international animal experiments on fluid resuscitation[J]. BMJ, 2002, 324(7335): 474.

[25] Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, et al. On behalf of the reviewing animal trials systematically (RATS) group. Where is the evidence that animal research benefits humans[J]. BMJ, 2004, 328(7438): 514.

[26] Perel P, Roberts I, Sena E, et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: Systematic review[J]. MED, 2007, 334/7586: 197.

[责任编辑 邹晓翠]