

鸦胆子油的研究进展

林宏英, 吴建梅*, 张文生

(北京师范大学资源学院资源药物与中药资源研究所/生物资源开发与生物工业
北京市重点实验室/教育部资源药物工程研究中心, 北京 100875)

[摘要] 鸦胆子油是一种疗效确切, 毒副作用小的抗肿瘤药物, 在临床上有着广阔的发展前景。对鸦胆子油的化学成分、提取方法、含量测定、药理学及临床应用等几方面进行了综述, 为鸦胆子油的进一步研究提供参考。

[关键词] 鸦胆子油; 化学成分; 药理活性; 临床应用

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2006)04-0065-05

Research Progress on *Brucea javanica* Seed Oil

LIN Hong-ying, WU Jian-mei*, ZHANG Wen-sheng

(Institute of Natural Medicine and Chinese Medicine Resources,
College of Resources Science & Technology, Beijing Normal University/Beijing
Key Lab of Bio-resources and Bio-industry/Center for Natural Medicine
Engineering, Ministry of Education, Beijing 100875, China)

[Abstract] *Brucea javanica* seed oil is an antineoplastic drug, which has clear curative effect, less toxicity and an expansive foreground in clinic applications. Research on the chemical components, methods of extraction, determinations of contents, pharmacological activities and clinical applications of *Brucea javanica* seed oil were summarized. Some clues for further research on *Brucea javanica* seed oil have been provided.

[Key words] *Brucea javanica* seed oil; chemical components; pharmacological activities; clinical applications

鸦胆子油为苦木科植物鸦胆子 *Brucea javanica* (L.) Merr. 的干燥成熟果实中提取得到的脂肪油。用其制得的鸦胆子油乳剂能透过血脑屏障, 在脑内产生较高的浓度, 并能使颅内压下降。鸦胆子油不仅用于治疗肺癌、肺癌脑转移、肝癌、胃癌和乳腺癌等多种恶性肿瘤, 还可用于治疗慢性胃炎、结肠炎和尖锐湿疣等非肿瘤疾病, 与化疗药合用可提高疗效, 毒副反应少, 很少出现恶心、呕吐、厌食、脱发、血象下降和骨髓抑制等常规化疗药的毒副反应。本文将主要对近 10 年来国内关于鸦胆子油的化学成分、提取方法、含量测定、药理学和临床应用等几方面进行综述。

1 化学成分

鸦胆子油中主要含 85% 三油酸甘油酯 (triglycerides), 以及饱和或不饱和脂肪酸: 油酸 (oleic

acid, 约占总油量的 10%)、软脂酸 (palmitic acid)、硬脂酸 (stearic acid)、亚油酸 (linoleic acid)、十七碳烷酸 (heptadecanoic acid)、花生烯酸 (arachidonic acid)、豆蔻酸、廿碳烯酸 (n-eicosenoic acid) 和山萹酸^[1]。此外还含有三萜醇类: 蒲公英赛醇 (taraxerol)、甘遂二烯醇 (tirucallan 7, 24-dien-3 β -ol)、羽扇醇 (lupeol)、24-亚甲基环阿屯烷醇 (24-methylenecycloartanol)、环阿屯醇 (cycloartanol)、 β -香树精和 α -香树精 (β -amyrin and α -amyrin) 等^[2]。

其中油酸、亚油酸与肿瘤细胞膜有特异的亲和力, 具有很强的抗癌活性。三油酸甘油酯不具有抗癌活性, 但可以水解得到油酸。另外丘明明等^[1]采用溶剂萃取和硅胶柱层析分离的方法从鸦胆子油中分离得到的部分 II 和 III 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、白色念珠菌、溶血性链球菌、淋球菌都具有较强的抗菌作用和较强的抗阴道滴虫作用, 且有一定的镇痛、止痒、抗炎作用, 是鸦胆子油治疗尖锐湿疣的活性成分。

[收稿日期] 2005-03-04

[通讯作者] 吴建梅, Tel: (010) 62205282; E-mail: wujm@ires.cn

2 提取方法

鸦胆子油的提取方法主要为石油醚回流提取法。由于鸦胆子果皮坚硬而致密, 而其脂肪油含于鸦胆子仁中, 提取前需先将鸦胆子果皮及种子破碎。提取得鸦胆子油粗品(收率为 15% ~ 20%) 后再用 1% 活化纯净的活性炭精制, 即得。因鸦胆子油的粘度较大, 为加速滤过及提高吸附杂质的效果, 可加温至 100 °C 约 15min, 保温滤过。丘明明等^[1] 以石油醚为溶剂, 对浸泡法、渗漉法和回流提取法三种方法进行了比较, 结果回流提取法得油率最高(22.9%), 而浸泡法消耗石油醚量最少, 但三种提取方法得油率相差不大(均约 22%)。汪秋红等^[2] 用氯仿、乙醚、石油醚、二甲基亚砜、乙醇五种不同的溶剂用浸提法进行实验, 结果以氯仿为溶剂提取的鸦胆子油含量最高, 但用石油醚作提取溶剂, 成本低, 较经济。

近年来, 也有学者利用超临界 CO₂ 萃取法提取鸦胆子油, 从中分离出两种含不同脂肪酸的油脂: 游离脂肪酸含量低的油脂和富含游离脂肪酸的油脂。后者可用于制备抗肿瘤鸦胆子油乳, 品质稳定^[4]。

3 含量测定

目前文献报道的含量测定的方法有气相色谱法、薄层扫描法和 HPLC 法。李华民^[2] 等用气相色谱法, 以 Perkin Elmer Sigma 3 型气相色谱仪玻璃填充柱, 1.5% OV-17 为固定液对鸦胆子油的三萜醇类进行了定量。孙苓苓等^[5] 采用气相色谱法, 以 20% 丁二酸二乙二醇聚酯(DEGS) 为固定相, Chromosorb W-AW 为担体, 苯甲酸苯酯为内标, 测定了鸦胆子油口服乳和鸦胆子油乳冲剂中油酸的含量。孔令辉等^[6] 采用石油醚、丙酮两步萃取除去乳化剂豆磷脂的干扰后, 用气相色谱法测定了鸦胆子油乳颗粒剂中油酸的含量。达庆国^[7] 以石油醚(60~90 °C)-醋酸乙酯(85:15) 作为展开剂, 采用双波长薄层扫描法对鸦胆子油中的三油酸甘油酯进行含量测定。倪晟等^[8] 以氯仿-甲醇(10:1) 作为展开剂, 采用双波长薄层扫描法对油酸进行含量测定。丁怡等^[9] 采用柱前衍生 HPLC 法, 以 2,4'-二溴苯乙酮为衍生试剂, 18-冠-6 醚为相转移催化剂, 采用 Kromasil C₈ 反相柱, 以乙腈-水(80:20) 为流动相, 正十七烷酸为内标, 同时测定了亚油酸、软脂酸、油酸和硬脂酸 4 种脂肪酸的含量。

4 药理学研究

4.1 抗肿瘤活性及其机制方面的研究 鸦胆子油

是细胞周期非特异性抗癌药, 对癌细胞 G₀、G₁、G₂、S、M 期均有一定的杀伤和抑制作用。鸦胆子油乳剂对体外孵育的小鼠肝癌、艾氏腹水癌和体内小鼠腹水癌 S₁₈₀、S₃₇、大鼠 W₂₅₆ 均有明显抗癌活性, 其抗癌机制可能主要有以下几个方面。

4.1.1 抑制癌细胞 DNA 的合成 刘悦等^[10] 用细胞培养法观察鸦胆子油乳对体外培养的人膀胱癌细胞系 BIU-87 细胞的生长、组织结构及细胞周期的影响, 实验结果表明, 鸦胆子油乳对 BIU-87 细胞有明显的杀伤作用, 并呈现剂量和时间依赖性。从不同浓度鸦胆子油乳对细胞³H-TdR 掺入抑制率的影响结果发现, BIU-87 细胞受不同浓度的鸦胆子油乳作用 2h 后, ³H-TdR 掺入 BIU-87 细胞的量均受到不同程度的影响, 药物浓度愈大, 掺入抑制率愈高, 呈浓度依赖关系, 各组间比较差异有显著性意义。说明鸦胆子油乳对 BIU-87 癌细胞生长抑制作用的细胞生物学机制主要是抑制 DNA 合成。

4.1.2 抗细胞增殖和破坏肿瘤细胞生物膜结构 鸦胆子油乳能阻止 BIU-87、GRC-1 及 RLC-310 细胞的 G₀/G₁ 期细胞向 S 期进展, 阻断癌细胞的增殖, 对癌细胞质膜系统、线粒体及粗面内质网等细胞器有破坏作用。

崔勇志等^[11] 用噻唑兰法, 在体外试验条件下测试了鸦胆子油乳剂与不同化疗药物(卡铂、5-氟尿嘧啶(5-FU)、表阿霉素(Epir-ADM) 和足叶乙苷(VP-16)) 单独和联合应用后对人卵巢癌细胞株 CAOV3 的毒性作用。实验组加各种浓度鸦乳剂和(或) 化疗药液 0.2mL/孔, 对照组加等量的培养液。结果, 鸦胆子油乳作用 24h 的毒性作用与 4 种化疗药相比无显著差异, 而持续作用 72h 后, 除与 Epir-ADM 作用相近外, 超过另外 3 种化疗药物对细胞的毒性作用, 差异显著。0.5mg/mL 鸦胆子油乳剂与化疗药物联合对细胞的毒性作用均高于各化疗药物单独作用, 而 0.25mg/mL 鸦胆子油乳剂与化疗药物联合后的细胞毒性作用与化疗药物单独作用相比无显著性差异。作者认为其机理可能为鸦胆子油乳中的不饱和脂肪酸使癌细胞的一SH 基含量低下, 细胞膜变薄, 从而增加对抗癌药物的通透性, 提高癌细胞内药物的浓度, 增强细胞毒性; 也可能由于鸦胆子油乳的小油滴与癌细胞有较好的亲和力, 利于药物与癌细胞的接触, 从而增加了抗癌药向癌细胞内渗入的机会, 产生杀灭或抑制癌细胞的效果。

观察鸦胆子油乳对肿瘤细胞超微结构影响的实验结果表明, 鸦胆子油主要通过质膜系统和线粒体系统直接杀伤癌细胞, 同时还可促进成纤维细胞增生、合成胶原纤维^[12]。

4.1.3 抑制 DNA 拓扑异构酶 II(TOPO II) 的活性和耐药逆转作用 鸦胆子油乳能抑制 TOPOII 酶介导的 kDNA 去连环作用, 浓度为 0.31g/L 时部分抑制 TOPOII 酶活力, 浓度为 2.5g/L 时完全抑制 TOPOII 酶活力, 从而影响细胞 DNA 的复制、转录、重组。其浓度为 0.025g/L 时对人口腔鳞癌 KB/VCR、人红白血病 K562/A02 和人乳腺癌 MCF-7/ADM 三株耐药细胞株都有一定的耐药逆转作用, 其中对前两者的逆转多药耐药作用较强, 对 MCF-7/ADM 的逆转多药耐药作用较弱。维拉帕米(VPL) 的逆转作用虽最强, 但其浓度在 2 μ mol/L 以上时才具有逆转作用, 且在血浆浓度为 2~6 μ mol/L 时可产生致命的心血管毒副作用, 而鸦胆子油乳在远低于其临床用药浓度(0.025g/L)时就显示出一定的逆转多药耐药作用。在逆转耐药细胞对阿霉素(ADM) 和 VP-16 耐受上, 鸦胆子油乳的强度与 VPL 相近。此外, 鸦胆子油乳作为逆转剂与常用抗癌药合用还可治疗产生耐药性的实体肿瘤^[13]。

此外, 鸦胆子油还具有增强机体细胞免疫能力、保护骨髓和提升白细胞的作用; 通过激活凝血系统形成血栓而起栓塞作用。鸦胆子油乳还可通过 Caspase-3 途径, 在体外诱导 U937 细胞凋亡^[14]。

4.2 抗溃疡作用 鸦胆子油乳剂、颗粒剂和用喷雾干燥方法将鸦胆子油制成的干燥乳剂均有抗溃疡的作用。张澍田等^[15]报道鸦胆子油乳(三个剂量组: 大剂量组 0.4mL/10g、中剂量组 0.2mL/10g、小剂量组 0.1mL/10g) 对四种胃溃疡动物模型(应激性、阿司匹林型、幽门结扎型和慢性醋酸型胃溃疡动物模型) 均有疗效, 能增加动物及人体胃黏膜内源性 PGE₂, 降低动物胃黏膜 SOD 活性及减低动物胃黏膜 MDA 和氧自由基相对含量, 8 周有效率 > 91.62%, 8 周愈合率 > 75%, 疗效优于对照剂西咪替丁和石蜡油乳, 未发现不良反应, 其主要作用机理是增加胃黏膜内源性 PGE₂、减轻氧自由基对胃黏膜的损害。此外, 鸦胆子油乳还能有效抑制杀伤幽门螺杆菌而使胃窦炎愈合。

4.3 降脂作用 于晓光等^[16]给高脂+ 给药组的长爪沙鼠高脂饲料且每只鼠每日给 1mL 鸦胆子油乳剂

灌胃。结果表明鸦胆子油乳剂能明显降低高脂血症沙鼠血中甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC) 的水平, 提高脂蛋白脂肪酶(LPL) 活性, 但对肝脏及心肌中的总脂解酶活性(LA) 和甘油三酯脂肪酶(HTGL) 活性无明显改变, 表明鸦胆子油乳能提高 LPL 活性而发挥降脂的作用。

5 临床应用

鸦胆子油制剂能治疗多种中晚期恶性肿瘤, 如肺癌、胃癌、肠癌、食管癌、胰腺癌、肝癌和乳腺癌等, 能明显改善患者的免疫功能, 显著提高患者的生存质量, 对控制胸腹水也有良好的作用, 还能治疗消化系统溃疡和尖锐湿疣等。给药的途径除静脉给药、动脉给药、口服、胸腹腔内注入、灌肠外, 还发展了介入治疗以及联合放疗、化疗或免疫因子的治疗方法。

5.1 治疗中晚期恶性肿瘤

5.1.1 肝癌 陈世希等^[17]利用鸦胆子具有栓塞、抗肿瘤和载体三重作用, 与表阿霉素、碘油制成“双载体”(碘油+ 鸦胆子油)、“双弹头”(表阿霉素+ 鸦胆子油)的油包水剂型(简称 YLEE), 加强了杀伤癌细胞、栓塞肿瘤末梢血管、使肿瘤组织中长期保持药物高浓度的多重作用, 对 286 例原发性肝癌患者全部采用 Seldinger's 方法, 应用超选择肝叶和肝段动脉插管, 先注入常规辅助化疗药物, 5-FU、顺铂(DDP) 等, 再注入 YLEE 20mL。治疗后 1 年、2 年生存率分别为 55.2% 和 34.5%; 8 例生存 3 年, 3 例生存 5 年, 其中 1 例已生存 10 年。

5.1.2 肺癌 邢海燕^[18]等采用鸦胆子油乳联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 39 例, 对照组第 1~3 天(或 4 天) 静脉滴注 VP-16 100mg, 第 1~5 天静脉滴注 DDP 20mg, 28 天为 1 个周期, 完成 2 个周期后评定疗效, 均完成 4~6 个周期化疗, 治疗组化疗方案、疗程同对照组, 并同时使用鸦胆子油乳 20~40mL 加入 500mL 生理盐水中静脉滴注, 每天 1 次, 连续 14~21 天为 1 个疗程, 治疗后 0.5 年、1 年生存率两组比较无显著性差异, 但 1.5 年、2 年生存率治疗组优于对照组; 对生活质量的改善, 治疗组 39 例中, 提高 13 例, 稳定 16 例, 降低 10 例; 对照组 30 例中, 提高 4 例, 稳定 10 例, 降低 16 例。提高加稳定率治疗组为 74.36% (29/39), 对照组为 46.67% (14/30), 有显著性差异。治疗组中未见有肝、肾功能及心电图的明显毒副反应, 治疗组白细胞下降比率比对照组低, 有显著性差异。

5.1.3 胃癌 王佩^[19]用化疗、放疗加鸦胆子油乳注射液治疗晚期胃癌 38 例,结果较单纯化疗、放疗疗效增加,不良反应减轻。治疗组的近期有效率和稳定率分别为 57.9% 和 28.9%,对照组为 33.3% 和 23.3%,疗效明显增加,具有显著性差异。

5.2 胃溃疡 张澍田等^[15]用开放对照和随机双盲对照观察鸦胆子油乳对胃溃疡患者的临床疗效,前法给鸦胆子油乳 10mL(3 次/d)及 10mL(每晚 1 次);对照组西咪替丁 200mg(3 次/d)及 400mg(每晚 1 次)治疗;后法以 10% 石蜡油乳为对照,鸦胆子油乳和石蜡油乳均为 10mL(3 次/d),10mL(每晚 1 次)。疗程结束(8 周)后,前法治疗组有效率为 97.00%,愈合率为 80.00%;对照组的有效率为 93.33%,愈合率为 36.67%。后法治疗组有效率为 91.62%,愈合率为 75.00%,对照组的有效率为 72.73%,愈合率为 27.27%。两种方法中治疗组与对照组有效率比较均无显著性差异,愈合率均存在显著性差异,且治疗组均未发现不良反应,而西咪替丁对照组有一定的不良反应。

5.3 恶性体腔积液 杨维泓等^[20]观察了单药鸦胆子油治疗恶性体腔积液的近期临床疗效;对 76 例恶性体腔积液患者(其中有胸水 46 例,腹水 25 例,心包积液 14 例(含胸水 9 例并发心包积液者))常规穿刺,尽可能抽尽液体,随即腔内注射:生理盐水 20mL + 利多卡因 5mL + 地塞米松 5mg,然后腔内注射单药鸦胆子油 20~ 80mL,1 周 1~ 2 次,连续 4 次为 1 疗程,结果单药鸦胆子油治疗恶性体腔积液疗效确切,显效 21 例(27.63%),有效 47 例(61.84%),无效 8 例(10.53%)。毒副作用小,76 例中仅 7 例出现低热($T < 38^{\circ}\text{C}$),持续 4~ 6h,能自行恢复,还有 5 例曾出现一过性胸腹痛,均自行缓解。

5.4 尖锐湿疣 刘玉玲等^[21]用棉签棒取鸦胆子乳膏于病灶表面均匀涂抹,1 次/d(观察组)及用激光治疗(对照组)的方法治疗外阴菜花型尖锐湿疣各 100 例。结果,鸦胆子乳膏治愈率 100%,平均治愈时间 14d,对周围皮肤粘膜无损伤,患者无痛苦及不适;激光治愈率 100%,平均治愈时间 39d,患者有烧灼感,疼痛及溃疡形成。鸦胆子乳膏治疗菜花型尖锐湿疣治愈率高,且患者无痛苦及不适。

鸦胆子油除用于治疗上述的疾病外,临床上还用其治疗前列腺癌、胃癌、胃肠癌、膀胱癌、喉乳头状瘤、带状疱疹、内眦癌、放射性食管炎、寻常疣等。此

外,有研究表明,鸦胆子油乳配合化疗治疗晚期胰腺癌疗效优于单纯化疗组,毒副反应较轻^[22]。膀胱内灌注鸦胆子油乳对预防 TUR-Bt 术后浅表性膀胱癌复发有明显效果,较传统药物丝裂霉素效果显著^[23]。

6 毒副作用

鸦胆子油毒副作用小,临床应用安全。其毒副作用主要有轻微发热、腹泻、腹痛、头痛、双下肢无力、静脉点滴处刺痛;小部分患者有较强的心血管系统和呼吸系统反应;久用可致静脉炎或血栓形成等;偶致严重心律失常死亡和严重过敏性休克等。其原因可能与鸦胆子油的纯度、患者体质较弱或者患者为过敏体质等有关。减慢给药速度或者停止给药并给非那根、地塞米松等药后可缓解,在术前先静脉滴注鸦胆子油乳 10~ 30mL/d 也可以减少术后反应,临床上用药时应引起注意。

7 发展前景

鸦胆子油在抗肿瘤时,具有提高机体免疫力和保护骨髓造血干细胞的特点,疗效确切,毒副作用小,与常用的化疗药物相比具有一定的优势。目前其剂型有鸦胆子油静脉乳剂、口服乳、颗粒剂、胶囊和微囊等,其中以鸦胆子油静脉乳剂报道最多。但鸦胆子油静脉乳剂属于多相的动力学不稳定的分散体系,在受热、冷冻及长期贮存的过程中,均能引起乳析或破裂;鸦胆子油微囊虽真空低温干燥后可存放较长时间,而在室温下存放 7~ 10d 可自行囊破,说明鸦胆子油在其新剂型的开发方面还有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] 丘明明,王受武,韦荣芳,等.鸦胆子治疗尖锐湿疣活性成分的提取分离[J].广西中医学院学报,1999,16(4):82.
- [2] 李华民,谭雷,张铁垣.鸦胆子油中三萜醇的分离和结构鉴定[J].北京师范大学学报(自然科学版),1995,31(2):230.
- [3] 汪秋红,李金才.鸦胆子油提取制剂及临床应用[J].黑龙江医学,2002,26(10):762.
- [4] 张彬,周武,邓丹雯.超临界 CO₂ 萃取鸦胆子油研究[J].食品科学,2004,25(6):136.
- [5] 孙苓苓,王淑丽.气相色谱法测定鸦胆子油乳剂中油酸的含量[J].药物分析杂志,1996,16(2):98.
- [6] 孔令辉,王淑丽,黄菲,等.鸦胆子油乳剂中油酸含量测定及其稳定性考察[J].1995,26(2):72.
- [7] 达庆国.薄层扫描法测定鸦胆子油中三油酸甘油酯含

- 量[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(12): 1079.
- [8] 倪晟, 郑燕, 黄伟红. 薄层扫描法测定鸦胆子油中油酸的含量[J]. 华西药学杂志, 2000, 15(5): 381.
- [9] 丁怡, 唐星. 柱前衍生 HPLC 法测定鸦胆子油中的脂肪酸含量[J]. 中草药, 2004, 35(9): 988.
- [10] 刘悦, 王禾, 符庆吉, 等. 鸦胆子油乳对人膀胱癌细胞系的作用[J]. 临床泌尿外科杂志, 2001, 16(2): 86.
- [11] 崔勇志, 张玲华, 陆景明. 中药鸦胆子油乳剂对人卵巢癌细胞株 CAOV3 的毒性作用[J]. 中国医科大学学报, 1997, 26(1): 82.
- [12] 刘红耀, 米振国, 王东文, 等. 鸦胆子油乳介入治疗膀胱肿瘤的动物实验研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2000, 21(6): 353.
- [13] 汤涛, 蒙浚华, 陈陵际, 等. 鸦胆子油乳具有多药耐药逆转和拓扑异构酶 II 抑制作用[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(5): 534.
- [14] 李英, 徐功立, 李颖, 等. 鸦胆子油乳通过 Caspase-3 途径诱导 U937 细胞凋亡[J]. 临床血液学杂志, 2004, 17(3): 154.
- [15] 张澍田, 于中麟, 王宝恩, 等. 植物油乳治疗胃溃疡的实验与临床研究[J]. 中华消化杂志, 1997, 17(1): 23.
- [16] 于晓光, 张淑杰, 薛德江, 等. 高脂血症沙鼠组织中某些酶活性的变化及药物降脂作用的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 1997, 31(1): 12.
- [17] 陈世希, 陆保成, 张仁希. 表阿霉素、鸦胆子的碘油超液化乳剂介入性治疗 286 例肝癌[J]. 中国癌症杂志, 1999, 9(5-6): 389.
- [18] 邢海燕, 薛惠宁, 蒋可. 鸦胆子油乳联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 39 例——附单纯化疗对照组 30 例[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(2): 129.
- [19] 王佩. 化疗、放疗加鸦胆子油乳注射液治疗晚期胃癌疗效观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2004, 19(1): 78.
- [20] 杨维泓, 郭勇, 王彬彬, 等. 鸦胆子油治疗恶性体腔积液 76 例临床报告[J]. 世界临床药物, 2004, 25(6): 378.
- [21] 刘玉玲, 李小妹, 张素萍. 鸦胆子乳膏治疗外阴菜花型尖锐湿疣临床观察[J]. 河南医科大学学报, 2000, 35(2): 133.
- [22] 姜洪心. 鸦胆子油乳配合化疗治疗晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 中国血液流变学杂志, 2004, 14(4): 596.
- [23] 田丰, 王禾, 秦卫军, 等. TUR-Bt 术后膀胱内灌注鸦胆子油乳预防浅表性膀胱癌复发[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(6): 475.