

小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗肿瘤疗效与安全性的 Meta 分析

白羽霞^{1*}, 韩 晟², 李文胜^{1,2}, 史录文^{1,2#} (1. 北京大学药学院, 北京 100191; 2. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191)

中图分类号 R456 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)36-5119-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.36.28

摘要 目的: 系统评价小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗肿瘤的疗效与安全性, 以为临床治疗提供循证参考。方法: 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Medline、EMBASE、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库, 收集小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗肿瘤的随机对照试验(RCT), 对符合纳入标准的临床研究进行资料提取, 采用 Cochrane 系统评价员手册 5.0 版进行质量评价, 采用 Rev Man 5.0 统计软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 23 项 RCT, 合计 1 682 例患者。Meta 分析结果显示, 小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗肿瘤能显著提高有效率 [OR=2.17, 95% CI(1.68, 2.81), $P<0.001$] 和生存质量改善率 [OR=4.26, 95% CI(2.47, 7.32), $P<0.001$], 同时还能降低白细胞、血小板减少率和恶心、呕吐等发生率, 差异均有统计学意义。结论: 小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗肿瘤的疗效与安全性均较好。

关键词 小牛脾提取物注射液; 肿瘤; 化疗; 系统评价; 疗效; 安全性

Efficacy and Safety of Calf Spleen Extract Injection Combined with Chemotherapy in the Treatment of Cancer: A Meta-analysis

BAI Yu-xia¹, HAN Sheng², LI Wen-sheng^{1,2}, SHI Lu-wen^{1,2} (1. School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China; 2. International Research Center of Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of Calf spleen extract injection combined with chemotherapy in the treatment of cancer, and provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Medline, EMBASE, CJFD, Wanfang and VIP Database, randomized controlled trials (RCT) of the efficacy and safety about Calf spleen extract injection combined with chemotherapy in the treatment of cancer were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 software after data extract and quality evaluation by Cochrane 5.0. **RESULTS:** Totally 23 RCT were enrolled, including 1 682 patients. Results of Meta-analysis showed Calf spleen extract injection combined with chemotherapy in the treatment of cancer can significantly improve the effective rate [OR=2.17, 95% CI(1.68, 2.81), $P<0.001$] and improvement rate of life quality [OR=4.26, 95% CI(2.47, 7.32), $P<0.001$] and also reduce the degree rate of WBC and PLT, the incidence rate of nausea and emesis, the differences were statistically significant. **CONCLUSIONS:** Calf spleen extraction injection combined with chemotherapy has good efficacy and safety in the treatment of cancer.

KEYWORDS Calf spleen extraction injection; Cancer; Chemotherapy; Systematical review; Efficacy; Safety

随着人类生活方式、生存环境的改变, 肿瘤的发病率与病死率不断攀升^[1]。目前, 化疗仍然是治疗肿瘤的重要手段。但大多数化疗药物均可引起不同程度的骨髓抑制, 且伴有恶心、呕吐等不良反应的发生, 这往往导致肿瘤患者生存质量大幅下降, 影响最终治疗效果, 甚至导致患者终止治疗^[2]。

小牛脾提取物 (Calf spleen extract) 注射液原名斯普林 (Spleen) 注射液, 是从小牛脾脏中提取出的小分子活性多肽和核酸类物质的生物化学制剂^[3]。近年来, 已有小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗肿瘤以改善患者临床症状、提高患者生存质量、减轻化疗引起的不良反应等的报道^[4], 但尚未见其疗

效和安全性的系统评价。因此, 本研究采用 Meta 分析的方法, 系统评价了小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗肿瘤的疗效与安全性, 以为临床治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验 (RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 经病理或细胞学确诊的肿瘤患者, 诊断符合国际抗癌联盟制定的国际恶性肿瘤分期标准, 肝肾指标基本正常, 无明显并发症和化疗禁忌证。性别和年龄均不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者采用常规化疗方案; 试验组患者在对照组治疗的基础上加用小牛脾提取物注射液。常规化疗方案主要包括吉西他滨+顺铂 (GP 方案) 或多西紫杉醇+顺

* 硕士研究生。研究方向: 药事管理。E-mail: baiyuxia1024@163.com

通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 药事管理。电话: 010-82805019。E-mail: shilu@bjmu.edu.cn

铂(DP方案)或紫杉醇+顺铂(TP方案)或足叶乙甙+顺铂(EP方案)或羟基喜树碱+顺铂+醛氢叶酸+氟尿嘧啶(HDLF方案)或环磷酰胺+阿霉素+氟尿嘧啶(CAF方案)或奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(FOLFOX4方案)或奥沙利铂+卡培他滨(XELOX方案)等。

1.1.4 结局指标 ①有效率。根据世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评定标准判定为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。②生存质量改善率。生存质量改善率=治疗后功能状态(KPS)评分增加10分以上的例数/总例数×100%。③血象功能指标。包括白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)和血小板(PLT)。④免疫功能指标。包括自然杀伤(NK)细胞活性、CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺和CD₄⁺/CD₈⁺。⑤安全性指标。包括WBC减少、PLT减少、HB减少、恶心呕吐、肝肾功能损害等。其中,①②是主要指标。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献;②质量差、信息不全的文献;③基础研究。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Medline、EMBASE、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库,检索时限均为各数据库建库起至2013年12月。中文检索词包括“小牛脾提取物注射液”“斯普林”“癌症”“肿瘤”;英文检索词包括“Calf spleen extract”“Tumour”“Cancer”。

1.3 资料提取和质量评价

由两位研究者独立提取资料,然后对数据进行交叉核对。文献质量评价参考Cochrane系统评价员手册5.0版偏倚风险评价工具进行评价,评价指标包括:(1)随机分配方法;(2)分配方案隐藏;(3)采用盲法;(4)结果数据的完整性;(5)选择性报道研究结果;(6)其他偏倚。针对每一项研究结果,对上述6项指标作出“是”“否”和“不清楚”的判断。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。采用比值比(OR)或均数差(MD)作为合并效应统计量,并计算其95%可信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,当各研究间有统计学异质性($P<0.05, I^2>50%$),则采用随机效应模型进行Meta分析;反之,则采用固定效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出文献273篇,去除重复文献103篇,阅读题目和摘要后去除99篇,阅读全文后去除33篇,去除有效性指标不合适的文献15篇,最终纳入23篇(项)RCT,共计1682例患者^[3-25],其中对照组807例,试验组875例。对纳入研究涉及的治疗病种、例数、干预措施、结局指标等信息进行统计学处理,差异均无统计学意义($P>0.05$)。纳入研究基本信息详见表1。

2.2 方法学质量评价结果

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic characteristics of included studies

第一作者	发表年份	治疗病种	例数		干预措施		结局指标
			对照组	试验组	对照组	试验组	
曾江正 ^[3]	2010	晚期结直肠癌	18	20	奥沙利铂+氟尿嘧啶/亚叶酸钙/卡培他滨	奥沙利铂+氟尿嘧啶/亚叶酸钙/卡培他滨+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 14 d	①⑤
王铁君 ^[4]	2007	局部晚期非小细胞肺癌	45	45	X线照射	X线照射+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 28 d	①④
孟凡亮 ^[5]	2008	晚期非小细胞肺癌	20	20	GP方案	GP方案+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 15 d	①③
孙宇萍 ^[6]	2008	非小细胞肺癌	45	48	DP方案	DP方案+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 10 d	①③
袁翔 ^[7]	1999	Ⅲ期非小细胞肺癌	20	20	射线照射	射线照射+小牛脾提取物注射液4~10 ml/d, 5次/周	①③④
陈燕平 ^[8]	2010	中晚期肺癌	72	75	TP/EP方案	TP/EP方案+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 14 d	①③④
廖张刚 ^[9]	2010	中晚期恶性肿瘤	31	39	一般疗法	一般疗法+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 14 d	①③④
刘凤玲 ^[10]	2005	中晚期消化道恶性肿瘤	40	40	HDLF方案	HDLF方案+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 80 d	①③④
王铁君 ^[11]	2003	中晚期食管癌	40	40	射线照射	射线照射+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 28 d	①④
郝鸿泽 ^[12]	2013	晚期小细胞肺癌	31	51	EP方案	EP方案+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 21 d	①
姜德福 ^[13]	2004	高危乳腺癌	55	60	CAF方案	CAF方案+小牛脾提取物注射液10 ml/d	①②③
王新超 ^[14]	2000	晚期乳腺癌	20	20	多西他赛+吡柔多星	多西他赛+吡柔多星+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 10 d	①④
张金淑 ^[15]	2010	晚期大肠癌	30	30	FOLFOX4方案	FOLFOX4方案+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 14 d	①③⑤
张素芳 ^[16]	2009	晚期食管癌	34	44	TP方案	TP方案+小牛脾提取物注射液8 ml/d, 15 d	①②④⑤
赵志刚 ^[17]	2001	晚期恶性肿瘤	25	22	不同肿瘤选用不同方案	基本方案+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 42 d	①
尹锋 ^[18]	2012	肝转移瘤	35	35	不同肿瘤选用不同方案	基本方案+小牛脾提取物注射液1次/d, 14 d	②
王怀璋 ^[19]	1996	中晚期恶性肿瘤	26	30	单纯化疗	单纯化疗+小牛脾提取物注射液4 ml/d, 42 d	③④
潘佳 ^[20]	2012	晚期非小细胞肺癌	28	32	GP方案	GP方案+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 21 d	①
李亚荣 ^[21]	2003	中晚期恶性肿瘤	41	43	单纯化疗	单纯化疗+小牛脾提取物注射液8 ml/d, 21 d	③
赵君慧 ^[22]	2010	老年晚期胃癌	41	42	FOLFOX4方案	FOLFOX4方案+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 10 d	③④
郑志范 ^[23]	2012	晚期结直肠癌	40	43	XELOX方案	XELOX方案+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 14 d	③
朱筱勇 ^[24]	2011	乳腺癌	29	31	多柔比星+环磷酰胺(剂量密集AC)+紫杉醇	剂量密集AC+紫杉醇+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 10 d	①
马波 ^[25]	2004	进展期胃癌	41	45	亚叶酸钙+替加氟+奥沙利铂	亚叶酸钙+替加氟+奥沙利铂+小牛脾提取物注射液10 ml/d, 28 d	①

在纳入的23项RCT中^[3-25],4项研究采用信封法进行随机分组^[4,10-11,13],1项研究采用随机数字表法进行随机分组^[12],其余研究均只提及了随机,未具体指出随机方法^[3-9,14-25]。23项RCT的结局指标均完整,但均未对分配隐藏、盲法、选择性报道等进行说明^[3-25]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 15项研究(1060例患者)报道了有效率^[3-17],各研究间无统计学异质性($P=0.90, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=2.17, 95% CI

(1.68, 2.81), $P < 0.001$ 。根据辅助化疗治疗肿瘤的种类与分期,将15项研究分为3个亚组进行分析:4项研究比较了小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗非小细胞肺癌^[4-7];4项研究比较了其辅助化疗治疗中晚期恶性肿瘤^[8-11];7项研究比较了其辅助化疗治疗晚期恶性肿瘤^[3,12-17]。Meta分析结果显示:小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗非小细胞肺癌 [OR=2.30, 95% CI (1.32, 3.99), $P=0.003$]、中晚期恶性肿瘤 [OR=1.88, 95% CI (1.25, 2.84), $P=0.002$]、晚期恶性肿瘤 [OR=2.43, 95% CI (1.60, 3.67), $P < 0.001$]的有效率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。

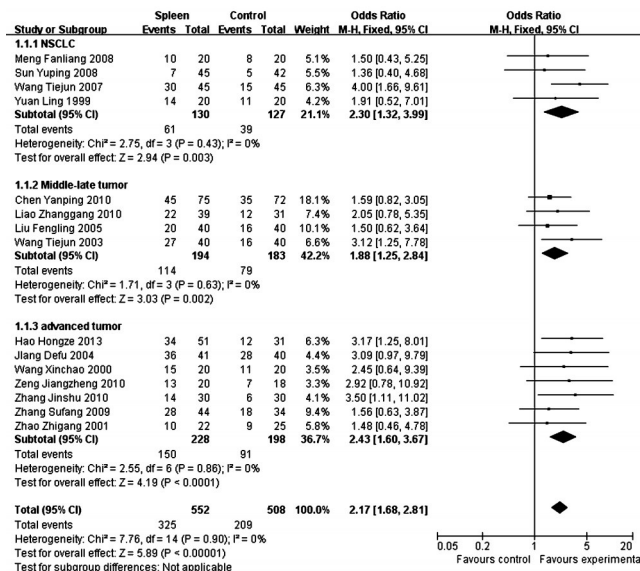


图1 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of effective rates in 2 groups

2.3.2 生存质量改善率 3项研究(263例患者)报道了生存质量改善率^[13,16,18],各研究间无统计学异质性($P=0.82, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者生存质量改善率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=4.26, 95% CI (2.47, 7.32), $P < 0.001$]。

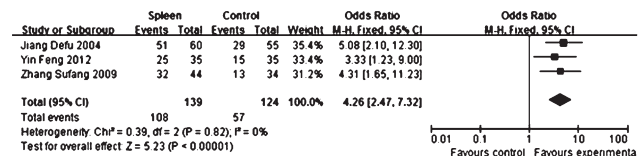


图2 两组患者生存质量改善率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the improvement rate of life quality in 2 groups

2.3.3 血象功能指标 12项研究(951例患者)报道了血象功能指标^[5-10,13,15,19,21-23],Meta分析结果见表2。结果,试验组患者的WBC、RBC、Hb和PLT计数减少程度均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2.4 免疫功能指标 11项研究报道了免疫功能指标^[4,6-11,14,16,19,22],Meta分析结果见表3。结果,试验组患者NK细胞活性、CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺比值均显著高于对照组,CD₈⁺显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2.5 安全性指标 7项研究报道了小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗肿瘤的安全性^[3,15-16,20,24-25,30],结果见表4。由表4可见,除PLT减少I~II度和肾功能损害I~II度发生率两组比

表2 血象功能变化指标的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis results of changes of less regression function indexes

指标	纳入研究个数	例数	合并分析模型	MD(95%CI)	P
WBC减少程度	12 ^[5-10,13,15,19,21-23]	911	随机效应模型	3.08(2.40,3.76)	<0.001
RBC减少程度	12 ^[5-10,13,15,19,21-23]	868	随机效应模型	0.82(0.59,1.05)	<0.001
Hb减少程度	12 ^[5-10,13,15,19,21-23]	951	随机效应模型	11.69(6.35,17.03)	<0.001
PLT减少程度	12 ^[5-10,13,15,19,21-23]	951	随机效应模型	29.86(14.47,45.25)	<0.001

表3 免疫功能指标的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis results of the improvement of immunologic function indexes

免疫功能指标	纳入研究个数	例数	合并分析模型	MD(95%CI)	P
NK细胞	6 ^[6,10,19]	486	随机效应模型	14.45(12.55,16.34)	<0.001
CD ₃ ⁺	10 ^[4,6,8,10-11,14,16,19,22]	787	随机效应模型	23.04(20.21,25.88)	<0.001
CD ₄ ⁺	11 ^[4,6-11,14,16,19,22]	857	随机效应模型	16.84(15.10,18.57)	<0.001
CD ₈ ⁺	5 ^[4,9,11,14,22]	363	随机效应模型	-8.97(-13.33,-4.25)	<0.001
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	11 ^[4,6-11,14,16,19,22]	857	随机效应模型	1.50(0.85,2.16)	<0.001

表4 安全性指标的Meta分析结果

Tab 4 Meta-analysis results of security indexes

安全性指标	纳入研究	例数	合并分析模型	OR(95%CI)	P
WBC减少I~II度发生率	4 ^[3,16,20,25]	262	固定效应模型	0.54(0.33,0.89)	<0.010
WBC减少III~IV度发生率	4 ^[3,16,20,25]	262	固定效应模型	0.26(0.12,0.56)	<0.001
PLT减少I~II度发生率	4 ^[3,16,20,25]	262	固定效应模型	0.60(0.36,1.01)	0.060
PLT减少III~IV度发生率	4 ^[3,16,20,25]	262	固定效应模型	0.16(0.05,0.53)	0.003
HB减少I~II度发生率	4 ^[16,20,24-25]	284	固定效应模型	0.59(0.36,0.97)	0.04
恶心呕吐I~II度发生率	6 ^[3,15-16,20,24-25]	382	随机效应模型	0.47(0.24,0.92)	0.03
恶心呕吐III~IV度发生率	6 ^[3,15-16,20,24,30]	382	固定效应模型	0.32(0.14,0.74)	0.007
肝功能损害I~II度发生率	3 ^[3,16,25]	202	固定效应模型	0.55(0.28,1.08)	0.080
肾功能损害I~II度发生率	3 ^[3,16,25]	202	固定效应模型	0.53(0.21,1.33)	0.180

较无显著性差异($P > 0.05$)外,其余指标两组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),试验组更优。

2.3 偏倚分析

选取有效率、生存质量改善率为指标绘制倒漏斗图,详见图3、图4。结果,倒漏斗图基本对称,提示纳入的研究存在发表偏倚的可能性较小。

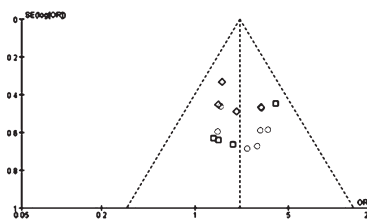


图3 有效率的倒漏斗图

Fig 3 Reversed funnel plot of effective rates

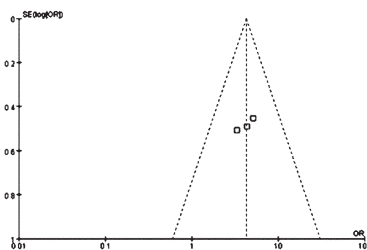


图4 生存质量改善率的倒漏斗图

Fig 4 Reversed funnel plot of the improvement rate of life quality

3 讨论

小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗肿瘤的机制可能是通过抑制肿瘤细胞糖元聚集和分解过程,干扰肿瘤细胞能量代谢,诱导肿瘤细胞死亡,抑制其增殖^[26]。小牛脾提取物注射液还可刺激造血干细胞增殖,促进造血功能恢复,改善放化疗引起的外周血细胞减少^[27-29]。同时,该药还可刺激机体免疫系统,促进细胞因子的释放和淋巴母细胞产生,增加淋巴细胞数量和T淋巴细胞活性,提高整个机体的免疫功能^[16]。此外,小牛脾提取物注射液还具有缓解放化疗引起的厌食、恶心、呕吐等胃肠道不适,改善患者食欲和睡眠,同时减轻射线引起的骨髓抑制,从而有利于治疗周期顺利完成^[30-31]。

本系统评价共纳入23项研究,合计1 682例患者。Meta分析结果显示,小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗肿瘤能显著提高有效率,改善患者生存质量、血象指标和机体免疫力,还可降低部分由放化疗引起的不良反应的发生。

综上所述,小牛脾提取物注射液辅助化疗治疗肿瘤的疗效与安全性均较好。本系统评价的局限性为纳入研究的方法学质量不高,大多数文献没有描述具体的随机方法,未对分配隐藏、盲法、选择性报道等进行说明。

参考文献

- [1] 赵琳,杜岩.沈阳市恶性肿瘤病历TNM分期抽样调查结果分析[J].中国慢性病预防与控制,2012,20(4):488.
- [2] 胡俊,陈立,许先吟.斯普林注射液在血小板减少症中的应用[J].肿瘤,2006,26(2):210.
- [3] 曾江正,郝新宝,苏群豪,等.小牛脾提取物联合化疗对晚期结直肠癌患者血清瘦素和TNF-A水平的影响[J].肿瘤,2010,30(2):173.
- [4] 王铁君,付士波,杨建征,等.斯普林联合放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌近期疗效及其对免疫功能的影响[J].肿瘤,2007,27(6):495.
- [5] 孟凡亮.斯普林联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].临床和实验医学杂志,2008,7(1):41.
- [6] 孙宇萍,王季颖,吕梅君,等.小牛脾提取物注射液联合化疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J].中国癌症杂志,2008,18(6):442.
- [7] 袁翎,郭洪涛,刘劲松.斯普林配合放射治疗Ⅲ期非小细胞肺癌的临床观察[J].河南医药信息,1999,7(10):43.
- [8] 陈燕平,刘云聪,吴海霞.斯普林注射液在中晚期肺癌综合治疗中的作用[J].山东大学学报:医学版,2010,48(3):113.
- [9] 廖张刚,柯斌,陈明.化疗配合斯普林治疗中晚期恶性肿瘤39例临床观察[J].医学信息,2010,12:3 521.
- [10] 刘凤玲,许虹.斯普林联合HDLF方案治疗中晚期消化道恶性肿瘤的临床观察[J].肿瘤,2005,25(3):260.
- [11] 王铁君,程光惠,刘晓岚,等.放疗与斯普林联合治疗中晚期食管癌近期疗效观察及其对免疫功能的影响[J].中国肿瘤临床,2003,30(12):868.
- [12] 郝鸿泽,李剑,刘大勇.斯普林联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(19):203.
- [13] 姜德福,程光惠,韩冬梅.斯普林配合放化疗治疗115例高危乳腺癌的临床观察[J].中国肿瘤临床,2004,31(16):940.

- [14] 王新超,邸旭,李彩霞.小牛脾提取物在晚期乳腺癌化疗患者中的应用研究[J].中国冶金工业医学杂志,2010,27(3):322.
- [15] 张金淑.临床观察小牛脾提取物注射液联合FOLFOX方案治疗晚期大肠癌的临床观察[J].中国医药指南,2010,8(30):300.
- [16] 张素芳,孟昭琳,张玉芳.小牛脾提取物注射液联合化疗治疗晚期食管癌44例[J].肿瘤学杂志,2009,15(7):638.
- [17] 赵志刚,杜述元,吴芬芳.斯普林配合放、化疗治疗晚期恶性肿瘤的临床研究[J].临床军医杂志,2001,29(3):52.
- [18] 尹锋,张倩.小牛脾提取物注射液联合肝动脉介入化疗治疗肝转移瘤的疗效观察[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(301):61.
- [19] 王怀璋,郭秀梅,薛新勇.中晚期恶性肿瘤综合治疗的临床效果观察[J].河南医药信息,1996,4(12):41.
- [20] 潘佳.小牛脾提取物注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].大家健康,2012,6(6):11.
- [21] 李亚荣,张淑彦,夏大文.斯普林联合化疗治疗中、晚期恶性肿瘤的临床观察[J].激光杂志,2003,24(4):94.
- [22] 赵君慧.斯普林联合化疗治疗老年晚期胃癌[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(9):831.
- [23] 郑志范.小牛脾提取物注射液联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床观察[J].肿瘤学杂志,2012,18(12):968.
- [24] 朱筱勇.小牛脾提取物注射液减少乳腺癌术后化疗的不良反应[J].肿瘤,2011,31(8):775.
- [25] 马波.斯普林在进展期胃癌综合治疗中作用的临床研究[J].肿瘤,2004,24(6):587.
- [26] Breer K, Girstun A, Wielqus-Kutrowska B, et al. Over-expression, purification and characterization of functional calf purine nucleoside phosphorylase: PNP[J]. *Protein Expr Purif*, 2008, 61(2): 122.
- [27] Sakamoto J, Teramukai S, Nakazato H, et al. Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with OK-432 for patients with curatively resected gastric cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials[J]. *Immunotherapy*, 2002, 25(5): 405.
- [28] Cichocka-Fürlinger BM. Protective effect of calf spleen extract on undifferentiated bone marrow hematopoietic stem cells subjected to high doses of vincristine[J]. *Acta Haematol Pol*, 1984, 15(3/4): 109.
- [29] Cichocka BM. Effect of calf spleen extract on undifferentiated hematopoietic stem cells in bone marrow[J]. *Acta Haematol Pol*, 1984, 15(3/4): 101.
- [30] 王跃珍,刘林林,杜向慧,等.斯普林治疗放、化疗所致血小板减少和改善症状的临床观察[J].肿瘤,2004,24(5):494.
- [31] Olontseva OI, Drozhennikov VA, Liashenko VA, et al. Biological activity of calf spleen extracts containing a DNAase I inhibitor during irradiation[J]. *Radiobiologia*, 1983, 23(2): 259.

(收稿日期:2015-01-20 修回日期:2015-09-11)

(编辑:刘明伟)