



专家共识

GS/CACM ×××—201×

代替××××××

鸦胆子油乳注射液治疗消化道 恶性肿瘤临床应用专家共识

Expert consensus on clinical application of Brucea javanica oil
emulsion injection in the treatment of digestive tract malignant tumor

(稿件类型：公示稿)

(本稿完成时间：2024年10月)

201×-××-××发布

中华中医药学会 发布

目 次

前 言.....	I
引 言.....	II
1 推荐意见/共识建议概要表.....	1
2 范围.....	4
3 药物基本信息.....	4
4 临床问题清单.....	4
5 疾病诊断.....	5
6 临床应用建议.....	9
6.1 适应症.....	9
6.2 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗在食管癌中的疗效优势.....	9
6.3 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗在胃癌中的疗效优势.....	10
6.4 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗在结直肠癌中的疗效优势.....	11
6.5 用法用量.....	12
6.6 疗程.....	12
7 安全性.....	12
8 未来展望.....	14
9 利益相关说明.....	14
附录 A.....	16
A.1 中医理论基础.....	16
A.2 药学研究.....	16
A.3 药理研究.....	17
A.4 非临床安全性研究.....	23
参考文献.....	25

前 言

本共识参照GB/T1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》及《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》给出的规则起草。

本共识由中国中医科学院广安门医院、江苏九旭药业有限公司提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位：中国中医科学院广安门医院。

本共识主要起草人：李杰、张英、梁军、龚亚斌。

本共识专家组：陈汉锐、杜守颖、方申存、龚亚斌、侯丽、黄镜、蒋益兰、李保中、李东芳、李慧杰、李杰、李晶、李仁廷、梁军、刘丽坤、刘怀民、刘杰、刘艳华、刘兆兰、罗波、彭智、申桂华、舒琦瑾、舒鹏、宋敏、孙红、吴萍、吴煜、许玲、许云、徐咏梅、杨国旺、俞静、张英、张海波、朱世杰（按姓氏拼音首字母排序）。

本共识工作组：高瑞珂、王新苗、许博文、朱广辉、马心怡、王佳曦、李振坤、张倩倩。

引 言

恶性肿瘤已成为危害中国居民健康的主要原因^[1]。根据Global Cancer Statistics 2022预测，全球恶性肿瘤新发病例约2000万例，死亡病例约970万例。其中我国消化道肿瘤发病率和死亡率远超世界平均水平^[2]。由于人口老龄化、工业化、城市化进程的加剧，生活方式的改变等原因，中国消化道恶性肿瘤的负担仍会增加。中医药治疗恶性肿瘤已有二千多年的历史，早在宋代《卫济宝书》中既已提出“癌”，一些经典方药也传承应用至今，这些传统药方多有清热解毒、软坚散结作用，在改善临床症状、抑制肿瘤生长方面显示一定疗效。

鸦胆子（学名：*Brucea javanica* (Linn.) Merr.）是苦木科鸦胆子属植物，为常用中药，味苦，性寒，有小毒。具有“清热解毒，截疟，止痢；外用腐蚀赘疣”的功效。鸦胆子油乳注射液正是由鸦胆子油与乳化剂制成的灭菌静脉乳剂，于1999年被批准上市，自上市以来，鸦胆子油乳注射液在全国多家医院得以广泛使用。本共识质量标准（执行标准：国家食品药品监督管理局标准（试行）YB12472004）和产品调研内容来源于江苏九旭药业有限公司，江苏九旭药业有限公司建立了从鸦胆子油乳注射液药材到成品的规范化控制流程，生产全过程可控、质量信息可追溯的产品标准和评价体系。鸦胆子油乳注射液的主要成分油酸能抑制拓扑异构酶(Topo II)活性，干扰肿瘤细胞DNA的合成及生长，诱导细胞凋亡，从而阻止癌细胞增殖，并能够逆转多药耐药，具有明确的抗肿瘤作用机理。目前该药广泛应用于肺癌、肺癌脑转移及消化道肿瘤的治疗，但目前缺乏遵循循证医学方法制定的共识或详细规范本药品的临床应用。因此，为规范指导临床使用，有必要在总结临床医生应用经验的基础上，结合现有研究基础，通过制定专家共识，明确鸦胆子油乳注射液治疗消化道恶性肿瘤（食管癌、胃癌及结直肠癌）的治疗时机、给药方案、剂量疗程特点等，旨在提高临床疗效，促进合理用药，减少用药风险，故形成本项专家共识。

专家共识工作组按照中华中医药学会制定的中成药临床应用专家共识编制流程，进行了专家访谈、临床应用调研，对确定的临床问题进行了循证检索、综合，条目的证据分级标准参照GRADE证据质量分级，通过专家会议名义组法，形成推荐意见，无证据的形成共识建议，最终形成胆汁油乳注射液治疗消化道恶性肿瘤（食管癌、胃癌及结直肠癌）的规范性文件，以期提高该药的临床应用水平，减少用药风险。临床应用本共识时，对于实践中遇到的特殊情况需结合实际进行处理，本文件未来将根据新证据和实践情况予以更新。

所有共识专家均签署利益冲突声明，所有相关参与者均声明无利益冲突，本共识不涉及专利等利益冲突问题。

鸦胆子油乳注射液治疗消化道恶性肿瘤临床应用专家共识

1 推荐意见/共识建议概要表

本文件达成 14 条推荐意见，12 条共识建议。共识推荐意见概要见表 1，共识建议概要见表 2。

表 1 本共识达成的共识推荐意见概要表

*投票结果：强推荐/弱推荐/无明确推荐/弱不推荐/强不推荐

序号	共识条目	证据等级	投票结果*	推荐强度
1	鸦胆子油乳注射液联合放化疗可以提高中晚期食管癌患者客观缓解率。	亚组 1(联合多西他赛+奈达铂+放疗): B 级 亚组 2 (联合放疗): C 级	11/10/1/0/0	弱推荐
2	鸦胆子油乳注射液联合放化疗可以提高食管癌患者 2 年生存率。	C 级	4/12/4/1/1	弱推荐
3	鸦胆子油乳注射液联合放射治疗可以提高食管癌患者 3 年生存率。	亚组 1 (联合放疗): B 级 亚组 2 (联合 FP 方案+放疗): C 级	7/12/3/0/0	弱推荐
4	鸦胆子油乳注射液联合放化疗可以改善食管癌患者生活质量。	亚组 1 (联合放疗): C 级 亚组 2 (联合 TP 方案): C 级	13/5/3/1/0	强推荐
5	鸦胆子油乳注射液联合西医治疗可以提高晚期胃癌患者客观缓解率。	亚组 1 (联合 TX 方案)、亚组 2 (联合替吉奥+阿帕替尼): B 级 亚组 3 (联合 XELOX 方案): C 级 亚组 4 (联合 XELOX 方案): D 级	10/10/2/0/0	弱推荐
6	鸦胆子油乳注射液联合 FOLFOX 方案可以提高中晚期胃癌患者疾病控制率。	C 级	5/11/4/2/0	弱推荐
7	鸦胆子油乳注射液联合西医治疗可以降低胃癌患者肿瘤标志物 (CEA、CA199)。	CEA: 亚组 1 (联合化疗+靶向治疗): B 级 亚组 2 (联合 FOLFOX7 方案): C 级 CA199: B 级	10/9/3/0/0	弱推荐
8	鸦胆子油乳注射液联合 XELOX 方案治疗胃癌可以改善患者免疫学指标 (CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 、NK 细胞水平)。	C 级	7/10/5/0/0	弱推荐

9	鸦胆子油乳注射液联合西医治疗可以改善胃癌患者生活质量。	亚组 1（联合化疗+靶向治疗）：B 级 亚组 2（联合 XELOX 方案）：C 级 亚组 3（联合 mFOLFOX6 方案）：D 级	13/7/1/1/0	强推荐
10	鸦胆子油乳注射液联合西医治疗可以提高中晚期结直肠癌患者客观缓解率。	C 级	3/16/3/0/0	弱推荐
11	鸦胆子油乳注射液联合 FOLFOX 方案可以提高中晚期结直肠癌患者疾病控制率。	C 级	2/17/3/0/0	弱推荐
12	鸦胆子油乳注射液联合化疗可以改善结直肠癌患者生活质量。	C 级	11/7/3/1/0	弱推荐
13	未报道使用鸦胆子油乳注射液会增加出现肝肾功能损伤的风险。	肝功能损伤： 亚组 1（结肠癌）：C 级 亚组 2（胃癌）：D 级 肾功能损伤： 亚组 1（结肠癌）：C 级 亚组 2（胃癌）：D 级	7/9/5/1/0	弱推荐
14	未报道鸦胆子油乳注射液与西医治疗联用会增加出现不良反应的风险。	亚组 1（联合 FP 方案+放疗）：C 级 亚组 2（联合氟尿嘧啶、四氢叶酸钙）：B、C 级 亚组 3（联合卡培他滨）：C 级 亚组 4（联合多西他赛+顺铂）：D 级 亚组 5（联合 FOLFOX7 方案）：C 级 亚组 6（联合 XELOX 方案）：B、C、D 级 亚组 7（联合 mFOLFOX6 方案）：C 级 亚组 8（联合 TX 方案）：C 级、D 级 亚组 9（联合替吉奥、阿帕替尼）：B 级 亚组 10（联合奥沙利铂、氟尿嘧啶）：C 级 亚组 11（联合放疗）：C、D 级 亚组 12（联合放射治疗+多西他赛+奈达铂）：B、C 级	6/15/0/1/0	弱推荐

表2 本共识达成的共识建议概要表

*投票结果：建议/中立/不建议

序号	共识条目	投票结果*	建议强度
1	鸦胆子油乳注射液适用于病理诊断为肺癌、肺癌脑转移及消化道肿瘤患者。	21/1/0	建议
2	鸦胆子油乳注射液更适用于痰气交阻型、热毒瘀结型的实证消化道恶性肿瘤患者。	19/3/0	建议
3	推荐中晚期患者在西医治疗（放化疗等）结束后，或患者对西医治疗不耐受时，单独应用鸦胆子油乳注射液。	22/0/0	建议
4	消化道恶性肿瘤患者（或合并胸腔积液者）可单用或联合应用鸦胆子注射液。	22/0/0	建议
5	推荐鸦胆子油乳注射液的使用剂量为 20~30ml，一日一次。本品浓度不宜过高，须加 250ml 灭菌生理盐水，稀释后立即使用。	22/0/0	建议
6	老年患者、消化道溃疡、恶病质状态等特殊人群可按说明书剂量使用鸦胆子油乳注射液，应密切监测患者状态及病情变化，必要时考虑减量使用。	22/0/0	建议
7	鸦胆子油乳注射液疗程根据病情阶段调整，单用时根据专家经验决策，联合西医治疗时，疗程与西医治疗同步。	22/0/0	建议
8	鸦胆子油乳注射液的不良反应包括：过敏反应（潮红、皮疹、瘙痒、呼吸困难、心悸、紫绀、血压下降、过敏性休克等）；全身性反应（寒战、胃寒、发热、多汗等）；消化系统（恶心、呕吐、腹痛、油腻感、厌食、腹泻、肝功能异常等）；呼吸系统（胸闷、憋气、呼吸困难等）；皮肤及附件（皮疹、瘙痒等）；心血管系统（心悸、潮红等）；神经系统（头晕、头痛、抽搐等）；肌肉骨骼系统（关节痛、抽搐、肌肉疼痛等）；泌尿系统（肾功能异常等）；其它（静脉炎等）。	21/1/0	建议
9	当患者使用鸦胆子油乳注射液后出现不良反应，应立即停药并尽快明确诊断，及时给予对症治疗。	22/0/0	建议
10	孕妇禁用鸦胆子油乳注射液。	21/1/0	建议
11	过敏体质者、脾胃虚寒者慎重使用，肝肾功能异常患者等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用。	21/1/0	建议
12	临床使用鸦胆子油乳注射液需要注意其给药速度：滴注速度不宜过快，每分钟 40-60 滴；本品不宜与其他药物同时滴注，以免发生不良反应。	22/0/0	建议

2 范围

本共识规定了鸦胆子油乳注射液治疗消化道恶性肿瘤(食管癌、胃癌及结直肠癌)的适应症、合并用药、用法用量、疗程、禁忌症及安全性等用药信息。对其他消化系统肿瘤,如肝癌、胆管癌、胰腺癌等不作规范指导。

本共识适用于中华人民共和国境内各级医院、基层医疗卫生机构、民营医院、乡镇卫生院、诊所等的各级临床医师(中医、西医、中西医结合专业),为合理使用鸦胆子油乳注射液治疗消化道恶性肿瘤(食管癌、胃癌及结直肠癌)提供指导和参考。

3 药物基本信息

3.1 药物来源

鸦胆子油乳注射液为单味中药鸦胆子的干燥成熟果实经石油醚提取后所得到的脂肪油。于1999年由药政管理部门批准,主要用于治疗肺癌、肺癌脑转移及消化道肿瘤的中药新药。

3.2 药物组成

为单味中药鸦胆子的干燥成熟果实提取而来。

3.3 功能主治

抗癌药。用于治疗肺癌、肺癌脑转移及消化道肿瘤。

3.4 政策准入

鸦胆子油乳注射液已纳入国家医保(2020版),医保类别:乙类,编号:934,药品类别:肿瘤用药>抗肿瘤药(ZC>ZC01)。国家食品药品监督管理局标准:YBZ12472004。

4 临床问题清单

本共识主要回答15个临床问题,具体见表3:

表 3 本共识回答的临床问题

序号	临床问题
1	鸦胆子油乳注射液适合治疗哪些恶性肿瘤？
2	哪种中医证型的消化道恶性肿瘤患者应优先推荐使用鸦胆子油乳注射液？
3	单用鸦胆子油乳注射液治疗消化道恶性肿瘤时，在哪个分期应优先推荐使用？
4	鸦胆子油乳注射液可以改善消化系统肿瘤患者的哪些结局指标？
5	采用西医治疗的患者，何种情况更适宜联用鸦胆子油乳注射液？
6	鸦胆子油乳注射液适宜的用药剂量为？
7	特殊人群使用鸦胆子油乳注射液时是否需调整用药剂量？
8	鸦胆子油乳注射液的用药疗程为？
9	临床应用鸦胆子油乳注射液时，曾出现哪些相关的不良反应？
10	鸦胆子油乳注射液是否会影响患者的肝肾功能指标？
11	随着用药疗程的增加，鸦胆子油乳注射液的不良反应发生率是否会增加？
12	鸦胆子油乳注射液与西医治疗联用是否会增加出现不良反应的风险？
13	若患者使用鸦胆子油乳注射液后出现不良反应，应如何处理？
14	哪些人群需要慎用或禁用鸦胆子油乳注射液？
15	鸦胆子油乳注射液临床应用的注意事项有哪些？

5 疾病诊断

5.1 中医诊断要点

食管癌中医诊断要点参照中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会联合颁布的《食管癌中西医结合诊疗指南》^[3]及中华中医药学会颁布的《食管癌中医诊疗指南》（T/CACM 1578-2024）^[4]，胃癌中医诊断要点参照中华中医药学会颁布的《胃癌中医康复指南》（T/CACM 1559-2023）^[5]，结直肠癌中医诊断要点参照中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会联合颁布《结肠癌和直肠癌中西医结合诊疗指南》^[3]，中医证候术语参照国家市场监督管理总局、中国国家标准化管理委员会发布的《中医临床诊疗术语 第 2 部分：证候》（GB/T 16751.2-2021）^[6]。

5.1.1 食管癌

(1) 痰气互结证

临床表现：吞咽梗噎，胸膈痞满，泛吐痰涎，病情可随情绪变化而增减。

舌脉：舌苔腻，脉弦滑。

(2) 瘀血阻膈证

临床表现：饮食难下，食入即吐，吐出物如赤豆汁，胸膈疼痛，肌肤枯燥，形体消瘦。

舌脉：舌质紫暗，有瘀点、瘀斑，脉细涩。

(3) 阴虚热结证

临床表现：食入格拒不下，入而复出，形体消瘦，口干咽燥，大便干结，五心烦热。

舌脉：舌质光红少津，脉细弦数。

(4) 气虚阳微证

临床表现：水饮不下，泛吐多量粘液白沫，形瘦神衰，畏寒肢冷，面浮足肿。

舌脉：舌质淡紫，苔白滑，脉弱。

5.1.2 胃癌

(1) 脾胃虚弱证

临床表现：脘痞腹胀，隐隐作痛，喜温喜按，纳呆便溏，口淡乏味。

舌脉：舌质偏淡，边有齿痕，苔薄白，脉细弱。

(2) 气血亏虚证

临床表现：神疲乏力，心悸气短，头晕目眩，自汗或盗汗，面色无华，虚烦不寐。

舌脉：舌淡，苔少或白，脉细弱等。

(3) 脾肾阳虚证

临床表现：腹部冷痛，形寒肢冷，腰膝酸软，或下利清谷，五更泄泻，或面浮肢肿，面色苍白。

舌脉：舌淡胖，苔白滑，脉沉细等。

(4) 肝胃不和证

临床表现：胃脘作胀，疼痛不舒，胸胁胀满，嗳气，饮食减少，呕吐反胃，口苦，情志抑郁。

舌脉：舌红，苔薄白或薄黄，脉细弦。

(5) 气阴不足证

临床表现：胃脘隐痛，或有灼热感，食欲不振，脘痞作胀，乏力气短，自汗盗汗，口干欲饮，大便秘结。

舌脉：舌红少苔或有裂纹，脉细数。

(6) 痰湿阻滞证

临床表现：胸膈满闷，脘腹痞胀，食欲不振，头晕头重，呕吐痰涎，大便溏薄，或吞咽噎阻。

舌脉：舌质淡红，苔白腻，脉弦滑。

(7) 瘀血内阻证

临床表现：腹块坚硬，脘腹刺痛拒按，痛有定处，或便血、呕血。舌质紫暗或有瘀斑。

舌脉：苔薄白，脉弦涩或细涩。

5.1.3 结直肠癌

(1) 肝脾不调证

临床表现：胁胀作痛，腹胀食少，情绪抑郁，便溏不爽，或腹痛软便，泻后痛减。

舌脉：舌淡红苔薄，脉弦缓。

(2) 脾虚气滞证

临床表现：胃脘、胁肋胀满疼痛，嗳气，呃逆，吞酸，情绪抑郁，不欲食。

舌脉：舌淡苔薄黄，脉弦。

(3) 脾肾阳虚证

临床表现：畏冷肢凉，面色㿠白，腰酸，腹部冷痛，久泻久痢，或完谷不化，或浮肿少尿。

舌脉：舌淡胖苔白滑，脉沉迟无力。

(4) 肝肾阴虚证

临床表现：眩晕耳鸣，腰酸痛，多梦遗精，急躁易怒，头重脚轻。

舌脉：舌红少苔，脉弦细数。

(5) 气血两虚证

临床表现：神疲乏力，气短懒言，面色淡白，头晕目眩，唇甲色淡，心悸失眠，便不成形或有肛脱下坠。

舌脉：舌淡，脉弱。

(6) 痰湿瘀滞证

临床表现：胸闷脘痞，或头身困重，大便粘滞，或口中粘痰，或固定痛处。

舌脉：舌淡紫或有斑点，苔滑腻，脉滑，或口唇黯紫，或舌有瘀斑，或脉涩。

5.2 西医诊断要点

消化道恶性肿瘤（食管癌、胃癌、结直肠癌）的现代医学诊断主要依据病史、临床症状、实验室检验、辅助检查及病理学进行诊断。食管癌诊断标准参照中华人民共和国国家卫生健康委员会颁布的《食管癌诊疗指南（2022年版）》^[7]；胃癌诊断标准参照国家卫生健康委员会颁布的《胃癌诊疗指南（2022年版）》^[8]；结直肠癌诊断标准参考国家卫生健康委员会、中华医学会肿瘤学分会颁布的《中国结直肠癌诊疗规范（2023版）》^[9]。食管癌、胃癌、结直肠癌的病理分期标准参考美国癌症联合会（American Joint Committee on

Cancer, AJCC) 和国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 联合制定的分期 (UICC/AJCC 第8版 2017年)。

5.2.1 食管癌

(1) 病史: 凡是年龄在50岁以上, 或者食管癌高发区, 年龄在40岁以上者;

(2) 症状: 进行性吞咽困难, 进食后哽噎感、异物感、烧灼感、停滞感或饱胀感等, 伴或不伴有胸骨后疼痛、反酸、胃灼热、暖气等;

(3) 体征: 早期食管癌通常无明显特异性体征; 中晚期阶段可能出现颈部或锁骨上区淋巴结肿大, 提示淋巴结转移可能; 黄疸、触诊肝肿大或肝区压痛等, 提示肝转移可能; 胸廓呼吸运动受限, 呼吸浅快, 肋间隙丰满, 气管向健侧移位, 患侧语音震颤减弱或消失等, 提示恶性胸水可能; 腹壁紧张度增加、腹式呼吸运动减弱、叩诊移动性浊音等, 提示恶性腹水、腹膜转移可能; 近期体重明显减轻、皮褶厚度变薄、舟状腹等, 提示营养不良或恶液质。

(4) 辅助检查: 胃镜检查、胸部CT检查、食管钡剂造影及内镜活检组织病理学检查有助于诊断。

5.2.2 胃癌

(1) 病史: 可有慢性萎缩性胃炎伴肠化或异型增生、胃溃疡、胃息肉、术后残胃、肥厚性胃炎等病史;

(2) 症状: 早期胃癌患者常无特异的症状, 随着病情的进展可出现类似胃炎、溃疡病的症状, 主要有:

①上腹饱胀不适或隐痛, 以饭后为重; ②食欲减退、暖气、反酸、恶心、呕吐、黑便等;

(3) 体征: 一般胃癌尤其是早期胃癌, 常无明显的体征, 进展期乃至晚期胃癌患者可出现下列体征:

①上腹部深压痛, 有时伴有轻度肌抵抗感, 常是体检可获得的唯一体征; ②上腹部肿块, 位于幽门窦或胃体的进展期胃癌, 有时可扪及上腹部肿块; 女性患者于下腹部扪及可推动的肿块, 应考虑Krukenberg瘤的可能; ③胃肠梗阻的表现: 幽门梗阻时可有胃型及震水音, 小肠或系膜转移使肠腔狭窄可导致部分或完全性肠梗阻; ④腹水征, 有腹膜转移时可出现血性腹水; ⑤锁骨上淋巴结肿大; ⑥直肠前窝肿物; ⑦脐部肿块等。其中, 锁骨上窝淋巴结肿大、腹水征、下腹部盆腔包块、脐部肿物、直肠前窝种植结节、肠梗阻表现均为提示胃癌晚期的重要体征。

(4) 辅助检查: 胃镜检查、腹部CT检查、内镜活检组织病理学检查有助于诊断。

5.2.3 结直肠癌

(1) 病史: 可有溃疡性结肠炎、结直肠息肉、结直肠腺瘤、克罗恩病(Crohn's disease)、血吸虫病等病史;

(2) 症状: 早期结直肠癌可无明显症状, 病情发展到一定程度可出现下列症状: ①排便习惯改变; ②大便性状改变(变细、血便、黏液便等); ③腹痛或腹部不适; ④腹部肿块; ⑤肠梗阻相关症状; ⑥全身症状: 如贫血、消瘦、乏力、低热等, 晚期可以出现腰骶部疼痛、黄疸、腹水等。

(3) 体格检查：①一般状况评价，了解全身浅表淋巴结特别是腹股沟及锁骨上淋巴结的情况；②腹部视诊和触诊，检查有无肠型、肠蠕动波，腹部是否可触及肿块；腹部叩诊及听诊，了解有无移动性浊音及肠鸣音异常；③直肠指检：对疑似结直肠癌者必须常规做直肠指检。患者一般采用膝胸位或左侧屈膝位，详细记录直肠肿瘤大小、形状、质地、占据的时针方位、占肠壁周径的范围、基底部活动度、肿瘤下缘距肛缘及齿状线的距离、肿瘤向肠外浸润状况、与周围脏器的关系及有无盆底种植等，同时观察有无指套血染；④三合诊：对女性直肠癌患者，如怀疑肿瘤侵犯阴道壁，推荐行三合诊，了解肿块与阴道后壁的关系。

(4) 辅助检查：大便隐血试验、直肠指检、X 线钡剂灌肠造影、纤维肠镜及病理组织学检查有助于诊断。

6 临床应用建议

6.1 适应症

鸦胆子油乳注射液为抗癌药，适用于病理诊断为肺癌、肺癌脑转移及消化道肿瘤患者（共识建议）；消化道恶性肿瘤患者（或合并胸腔积液者）可单用或联合应用鸦胆子注射液（共识建议）；推荐中晚期患者在西医治疗（放化疗等）结束后，或患者对西医治疗不耐受时，单独应用鸦胆子油乳注射液（共识建议）；鸦胆子油乳注射液更适用于痰气交阻型、热毒瘀结型的实证消化道恶性肿瘤患者（共识建议）。

6.2 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗在食管癌中的疗效优势

推荐意见 1：鸦胆子油乳注射液联合放化疗可以提高中晚期食管癌患者客观缓解率（弱推荐）

亚组 1：1 项 RCT^[10] 研究结果显示，鸦胆子油乳注射液联合多西他赛、奈达铂、放射疗法治疗中晚期食管癌患者的客观缓解率优于对照组（RR=1.81, 95%CI [1.03,3.16], P=0.04）（食管癌[中晚期], B 级证据）。

亚组 2：4 项 RCT^[11,12,13,14] 研究结果显示，鸦胆子油乳注射液联合放射疗法治疗中晚期食管癌患者的客观缓解率优于对照组（RR=1.54, 95%CI [1.26,1.88], P<0.00001）（食管癌[中晚期], C 级证据）。

推荐意见 2：鸦胆子油乳注射液联合放化疗可以提高食管癌患者 2 年生存率（弱推荐）

1 项 RCT^[15] 研究结果显示，鸦胆子油乳注射液联合 FP 方案+放射疗法治疗中晚期食管癌患者的 2 年生存率优于对照组（RR=1.35, 95%CI [1.05,1.72], P=0.02）（食管癌[中晚期], C 级证据）。

推荐意见 3：鸦胆子油乳注射液联合放射治疗可以提高食管癌患者 3 年生存率（弱推荐）

亚组 1：1 项 RCT^[11] 研究结果显示，鸦胆子油乳注射液联合放射疗法治疗食管癌复发患者的 3 年生存率优于对照组（RR=4.50, 95%CI [1.07,18.99], P=0.04）（食管癌[复发], B 级证据）。

亚组 2：1 项 RCT^[15] 研究结果显示，鸦胆子油乳注射液联合 FP 方案+放射疗法治疗中晚期食管癌患者的 3 年生存率优于对照组（RR=1.45, 95%CI [1.01,2.09], P=0.04）（食管癌[中晚期], C 级证据）。

推荐意见 4: 鸦胆子油乳注射液联合放化疗可以改善食管癌患者生活质量 (强推荐)

亚组 1: 2 项 RCT^{[12][14]} 研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合放射疗法治疗食管癌患者的生活质量 KPS 评分改善率优于对照组 (RR=1.80, 95%CI [1.26,2.57], P=0.001) (食管癌, C 级证据)。

亚组 2: 1 项 RCT^[16] 研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合 TP 方案治疗食管癌患者的生活质量 KPS 评分改善率优于对照组 (RR=0.39, 95%CI [0.16,0.96], P=0.04) (食管癌[晚期], C 级证据)。

6.3 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗在胃癌中的疗效优势

推荐意见 5: 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗可以提高晚期胃癌患者客观缓解率 (弱推荐)

亚组 1: 1 项 RCT^[17] 研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合 TX 方案治疗晚期胃癌患者的客观缓解率优于对照组 (RR=7.26, 95%CI [1.85,28.53], P=0.005) (胃癌[晚期], B 级证据)。

亚组 2: 1 项 RCT^[18] 研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合替吉奥+阿帕替尼方案治疗晚期胃癌患者的客观缓解率优于对照组 (RR=1.50, 95%CI [1.02,2.22], P=0.04) (胃癌[晚期], B 级证据)。

亚组 3: 1 项 RCT^[19] 研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合 XELOX 方案治疗胃癌晚期患者的客观缓解率优于对照组 (RR=1.72, 95%CI [1.11,2.68], P=0.02) (胃癌[晚期], C 级证据)。

亚组 4: 2 项 RCT^[20,21] 研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌患者的客观缓解率优于对照组 (RR=1.35, 95%CI [1.06,1.73], P=0.02) (胃癌[晚期], D 级证据)。

推荐意见 6: 鸦胆子油乳注射液联合 FOLFOX 方案可以提高中晚期胃癌患者疾病控制率 (弱推荐)

1 项 RCT^[22] 研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合 FOLFOX 方案治疗中晚期胃癌患者疾病控制率优于对照组 (RR=1.21, 95%CI [1.02,1.43], P=0.03) (胃癌 [中晚期], C 级证据)。

推荐意见 7: 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗可以降低胃癌患者肿瘤标志物 (CEA、CA199) (弱推荐)

肿瘤标志物 CEA:

亚组 1: 2 项 RCT^[18,23] 研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗降低胃癌患者肿瘤标志物 (CEA) 水平优于对照组 (RR=-4.87, 95%CI [-5.57,4.18], P<0.00001) (胃癌, B 级证据)。

亚组 2: 1 项 RCT^[22] 研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合 FOLFOX7 方案降低晚期胃癌患者肿瘤标志物 (CEA) 水平优于对照组 (RR=-5.40, 95%CI [-5.76,-5.04], P<0.00001) (胃癌[晚期], C 级证据)。

肿瘤标志物 CA199:

1 项 RCT^[18] 研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合替吉奥、阿帕替尼方案降低晚期胃癌患者肿瘤标志物 (CA199) 水平优于对照组 (RR=-53.28, 95%CI [-57.70,-48.86], P<0.00001) (胃癌[晚期], B 级证据)。

推荐意见 8: 鸦胆子油乳注射液联合 XELOX 方案治疗胃癌可以改善患者免疫学指标 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平) (弱推荐)

CD3⁺:

1项RCT^[19]研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合XELOX方案改善进展期胃癌患者免疫学指标(CD3⁺)水平优于对照组 (RR=5.10, 95%CI [1.91,8.29], P=0.002) (胃癌[进展期], C级证据)。

CD4⁺:

2项RCT^[19,20]研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合XELOX方案改善胃癌患者免疫学指标(CD4⁺)水平优于对照组 (RR=7.68, 95%CI [6.06,9.30], P<0.00001) (胃癌, C级证据)。

CD8⁺:

2项RCT^[19,20]研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合XELOX方案改善胃癌患者免疫学指标(CD8⁺)水平优于对照组 (RR=-10.26, 95%CI [-11.85,-8.66], P<0.00001) (胃癌, C级证据)。

CD4⁺/CD8⁺:

2项RCT^[19,20]研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合XELOX方案改善胃癌患者免疫学指标(CD4⁺/CD8⁺)水平优于对照组 (RR=0.34, 95%CI [0.26,0.42], P<0.00001) (胃癌, C级证据)。

NK细胞:

1项RCT^[19]研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合XELOX方案改善进展期胃癌患者免疫学指标(NK细胞)水平优于对照组 (RR=1.12, 95%CI [0.67,1.57], P<0.00001) (胃癌[进展期], C级证据)。

推荐意见 9: 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗可以改善胃癌患者生活质量 (强推荐)

亚组 1: 2 项 RCT^[18,24]研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗 (替吉奥+阿帕替尼、多西他赛+顺铂) 晚期胃癌患者的生活质量 KPS 评分高于对照组 (MD=10.48, 95%CI [7.71,13.25], P<0.0001) (胃癌[晚期], B 级证据)。

亚组 2: 1 项 RCT^[19]研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合 XELOX 方案治疗胃癌术后进展期患者的生活质量 KPS 评分高于对照组 (MD=11.99, 95%CI [9.22,14.76], P<0.0001) (胃癌[术后进展期], C 级证据)。

亚组 3: 2 项 RCT^[20,25]研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合化疗 (mFOLFOX6 方案、XELOX 方案) 治疗晚期胃癌患者的生活质量 KPS 评分改善率优于对照组 (RR=0.34, 95%CI [0.16,0.76], P=0.008) (胃癌[晚期], D 级证据)。

6.4 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗在结直肠癌中的疗效优势

推荐意见 10: 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗可以提高中晚期结直肠癌患者客观缓解率 (弱推荐)

3 项 RCT^[26,27,28]研究结果显示, 鸦胆子油乳注射液联合西医治疗中晚期大肠癌患者的客观缓解率优于对照组 (RR=1.24, 95%CI [1.02,1.52], P=0.03) (大肠癌[中晚期], C 级证据)。

推荐意见 11: 鸦胆子油乳注射液联合FOLFOX方案可以提高中晚期结直肠癌患者疾病控制率(弱推荐)

1 项 RCT^[28]研究结果显示，鸦胆子油乳注射液联合 FOLFOX 方案治疗中晚期大肠癌患者疾病控制率优于对照组（RR=1.22，95%CI [1.01,1.47]，P=0.04）（大肠癌[中晚期]，C 级证据）。

推荐意见12：鸦胆子油乳注射液联合化疗可以改善结直肠癌患者生活质量（强推荐）

2 项 RCT^[28,29]研究结果显示，鸦胆子油乳注射液联合化疗（mFOLFOX6 方案、XELOX 方案）治疗结直肠癌患者的生活质量 KPS 评分改善率优于对照组（RR=7.70，95%CI [3.63,11.78]，P=0.0002）（结直肠癌，C 级证据）。

6.5 用法用量

①推荐鸦胆子油乳注射液的使用剂量为 20~30ml，一日一次。本品浓度不宜过高，须加 250ml 灭菌生理盐水，稀释后立即使用。（共识建议）

②老年患者、消化道溃疡、恶病质状态等特殊人群可按说明书剂量使用鸦胆子油乳注射液，应密切监测患者状态及病情变化，必要时考虑减量使用。（共识建议）

6.6 疗程

鸦胆子油乳注射液疗程根据病情阶段调整，单用时根据专家经验决策，联合西医治疗时，疗程与西医治疗同步。（共识建议）

7 安全性

7.1 不良反应

推荐意见 13：未报道使用鸦胆子油乳注射液会增加出现肝肾功能损伤的风险。（弱推荐）

①未报道使用鸦胆子油乳注射液会增加出现肝肾功能损伤的风险。

亚组 1：1 项 RCT^[30]结果显示，鸦胆子油乳注射液联合化疗治疗晚期结肠癌患者的肝功能损伤发生率不高于对照组（RR=1.17，95%CI [0.37,3.73]，P=0.79）（结肠癌[晚期]，C 级证据）。

亚组 2：5 项 RCT^[17,19,20,24,25]结果显示，鸦胆子油乳注射液联合化疗治疗晚期胃癌患者的肝功能损伤发生率低于对照组（RR=0.50，95%CI [0.27,0.92]，P=0.03）（胃癌[晚期]，D 级证据）。

②未报道使用鸦胆子油乳注射液会增加出现肾功能损伤的风险。

亚组 1：1 项 RCT^[30]结果显示，鸦胆子油乳注射液联合化疗治疗晚期结肠癌患者的肾功能损伤发生率不高于对照组（RR=0.80，95%CI [0.33,1.92]，P=0.62）（结肠癌[晚期]，C 级证据）。

亚组 2：1 项 RCT^[19]结果显示，鸦胆子油乳注射液联合 XELOX 方案治疗胃癌术后进展期患者的肾功能损伤发生率不高于对照组（RR=0.55，95%CI [0.23,1.31]，P=0.18）（胃癌[术后进展期]，D 级证据）。

推荐意见 14：未报道鸦胆子油乳注射液与西医治疗联用会增加出现不良反应的风险。（弱推荐）

亚组 1：鸦胆子油乳注射液联合 FP 方案+放疗治疗消化道恶性肿瘤患者不会增加出现不良反应的风险（C 级证据）。

亚组 2：鸦胆子油乳注射液联合氟尿嘧啶、四氢叶酸钙治疗消化道恶性肿瘤患者不会增加出现不良反应的风险（B、C 级证据）。

亚组 3：鸦胆子油乳注射液联合卡培他滨治疗消化道恶性肿瘤患者不会增加出现不良反应的风险（C 级证据）。

亚组 4：鸦胆子油乳注射液联合多西他赛+顺铂治疗消化道恶性肿瘤患者不会增加出现不良反应的风险（D 级证据）。

亚组 5：鸦胆子油乳注射液联合 FOLFOX7 方案治疗消化道恶性肿瘤患者不会增加出现不良反应的风险（C 级证据）。

亚组 6：鸦胆子油乳注射液联合 XELOX 方案治疗消化道恶性肿瘤患者不会增加出现不良反应的风险（B、C、D 级证据）。

亚组 7：鸦胆子油乳注射液联合 mFOLFOX6 方案治疗消化道恶性肿瘤患者不会增加出现不良反应的风险（C 级证据）。

亚组 8：鸦胆子油乳注射液联合 TX 方案治疗消化道恶性肿瘤患者不会增加出现不良反应的风险（C、D 级证据）。

亚组 9：鸦胆子油乳注射液联合替吉奥+阿帕替尼治疗消化道恶性肿瘤患者不会增加出现不良反应的风险（B 级证据）。

亚组 10：鸦胆子油乳注射液联合奥沙利铂、氟尿嘧啶治疗消化道恶性肿瘤患者不会增加出现不良反应的风险（C 级证据）。

亚组 11：鸦胆子油乳注射液联合放疗治疗消化道恶性肿瘤患者不会增加出现不良反应的风险（C、D 级证据）。

亚组 12：鸦胆子油乳注射液联合放射治疗+多西他赛+奈达铂治疗消化道恶性肿瘤患者不会增加出现不良反应的风险（B、C 级证据）。

具体证据详见共识编制说明《证据概要表》部分。

鸦胆子油乳注射液的不良反应包括：过敏反应（潮红、皮疹、瘙痒、呼吸困难、心悸、紫绀、血压下降、过敏性休克等）；全身性反应（寒战、胃寒、发热、多汗等）；消化系统（恶心、呕吐、腹痛、油腻感、厌食、腹泻、肝功能异常等）；呼吸系统（胸闷、憋气、呼吸困难等）；皮肤及附件（皮疹、瘙痒等）；心血管系统（心悸、潮红等）；神经系统（头晕、头痛、抽搐等）；肌肉骨骼系统（关节痛、抽搐、肌肉疼痛等）；

泌尿系统（肾功能异常等）；其它（静脉炎等）（共识建议）；当患者使用鸦胆子油乳注射液后出现不良反应，应立即停药并尽快明确诊断，及时给予对症治疗。（共识建议）

7.2 禁忌

①孕妇禁用鸦胆子油乳注射液。（共识建议）

②过敏体质者、脾胃虚寒者慎重使用，肝肾功能异常患者等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用。（共识建议）

7.3 注意事项

①临床使用鸦胆子油乳注射液需要注意其给药速度：滴注速度不宜过快，每分钟 40-60 滴；本品不宜与其他药物同时滴注，以免发生不良反应。（共识建议）

②本品有毒，易损害肝肾功能，应在医生指导下使用，不可过量。（药品说明书）

③用药前应仔细询问患者情况、用药史和过敏史。肝肾功能异常患者等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用，如确需使用，加强监测。（药品说明书）

④过敏体质者慎用。服药期间出现过敏者，应及时停药，并给予相应的治疗措施。（药品说明书）

⑤过程中有少数患者有油腻感，恶心，厌食等消化道不适的反应，纳呆、纳差、脘腹胀满、大便稀溏、畏寒喜按等脾胃虚寒者慎用。（药品说明书）

⑥本品应单独使用，严禁与其他药品混合配伍使用。联合使用其他药品时，应考虑本品与其它药物配伍禁忌和药物相互作用等。（药品说明书）

⑦本品保存不当可能会影响药品质量。用药前和配置后及使用过程中应认真检查本品及滴注射液，发现药液出现分层等药物性状改变以及瓶身有漏气、裂纹等现象时，均不得使用。（药品说明书）

8 未来展望

鸦胆子油乳注射液是由鸦胆子脂肪酸中提取而成的抗癌药物，具有明确的抗肿瘤和提高机体免疫作用，在临床应用广泛。但在本项共识中关于问题“您认为鸦胆子油乳注射液可以改善消化系统肿瘤患者的哪些症状？”、“您认为鸦胆子油乳注射液与哪种西医治疗联用的疗效更佳？”、“您认为使用鸦胆子油乳注射液是否会影响患者的糖脂代谢指标？”、“您认为鸦胆子油乳注射液在临床应用中的作用主要是？”4个临床问题尚未达成专家共识。未来仍需科研工作者开展更多大样本、多中心的随机对照研究及相关系统评价探索鸦胆子油乳注射液的多靶点作用，制订具有循证医学证据、体现中西医疗效优势的肿瘤防治方案。临床应用本共识时，对于实践中遇到的特殊情况应结合实际进行处理。本共识未来将根据新证据和实践情况进行更新。

9 利益相关说明

本共识得到江苏九旭药业有限公司的全程支持。所有共识专家均签署利益冲突声明，所有相关参与者均声明无利益冲突。本共识不涉及专利等利益冲突问题。企业人员主要负责会议组织、服务等事务性工作，不参与共识研制中的任何决策工作。

GS/CACM 公共档案

附录 A

(资料性附录)

附录名称

A.1 中医理论基础

鸦胆子(学名: *Brucea javanica* (Linn.) Merr.) 是苦木科鸦胆子属植物, 为常用中药, 味苦, 性寒, 有小毒。具有“清热解毒, 截疟, 止痢; 外用腐蚀赘疣”的功效, 在我国分布于福建、台湾、广东、广西、海南和云南等省(《中国药典》、《中华本草》); 在我国中草药相关著作中有大量关于鸦胆子用于治疗热毒血痢、冷积久痢、各型疟疾及鸡眼赘疣。

《本草纲目拾遗》中记载“一名苦参子, 一名鸦胆子。出闽广, 药肆中皆有之。形如梧子, 其仁多油, 生食令人吐, 作霜, 锤去油, 入药佳。治痢治痔。患痔者, 以子七粒, 包圆眼内吞下, 立愈”。

《岭南采药录》中记载: “味苦, 性平, 凉血, 去皮肤恶毒。理跌打, 治牛毒牛疔。捣汁饲之。”

《医学衷中参西录》中记载: “凉血解毒, 善治热性赤痢, 二便因热下血。治梅毒及花柳毒淋。捣烂醋调敷疗毒。善治疣”。

《科学的民间药草》指出: “鸦胆子是截疟和治阿米巴痢疾的特效药: 制成油质, 可治外耳道乳状瘤、乳头瘤, 以及尖锐性湿疣”。

《抗癌本草》记载鸦胆子具有“治直肠癌、食管癌、外耳道皮肤鳞状上皮癌、大肠癌、子宫颈癌”等众多癌症。

综上所述, 鸦胆子油乳注射液有清热燥湿, 解毒消癥之效。

A.2 药学研究

本制剂是中药单方制剂, 主要用于中晚期恶性肿瘤的治疗, 在肺癌、肺癌脑转移、消化道肿瘤、恶性胸腔积液等的治疗中有显著疗效, 而且毒副作用小, 有广阔的发展前景。

江苏九旭药业有限公司通过对鸦胆子油乳注射液的物质基础研究, 最终确定本品主要化学成分甘油三酯类化学成分结构, 即三亚油酸甘油酯、1,2-亚油酸-3-油酸甘油酯、1,2-亚油酸-3-棕榈酸甘油酯、1,2-油酸-3-亚油酸甘油酯、1-棕榈酸-2-油酸-3-亚油酸甘油酯、甘油三油酸酯、1-硬脂酸-2-油酸-3-亚油酸甘油酯、1,2-油酸-3-棕榈酸甘油酯、1,2-油酸-3-硬脂酸甘油酯^[31]。

江苏九旭药业有限公司也通过对鸦胆子油乳注射液物质基础、生产工艺及质量标准提升的研究, 先后荣

获国家中医药管理局中药标准化项目——“鸦胆子油乳注射液标准化建设”(国中医药办科技函[2016]154号),建立了从鸦胆子药材到成品的规范化控制流程,生产全过程可控、质量信息可追溯的优质产品标准和评价体系,提高鸦胆子油乳注射液生产全过程规范化和标准化水平,从源头上抓产品质量,提升产品品质,降低批间差异,保证鸦胆子油乳注射液产品质量的稳定性,提高临床用药安全性,降低不良反应发生率。通过“重大新药创制”科技重大专项——“中药注射剂二次技术开发鸦胆子油乳注射液工艺及质量标准研究”(卫科药专项管办[2011]93-102-011-08号),建立鸦胆子GAP药材种植基地;采用重大新工艺技术,彻底解决了老产品出现的溶血、分层等不稳定现象;同时,完善产品检验方法和提高产品质量标准。江苏九旭药业有限公司是鸦胆子油乳注射液国家标准提出单位。鸦胆子油乳注射液标准(STP-ZL-04001)顺利通过了国家药典委的专家一审。该标准远高于国家标准(YBZ12472004)及部颁标准(WS3-B-2739-97),并采用指纹图谱技术保证成品不同批次的稳定性。除在原来已比其他企业采用的卫生部标准在乳粒微径、含量、溶血与凝聚、钾离子、炽灼残渣、重金属项目上高外,还新增加了总固体、异常毒性、过敏反应、渗透压摩尔浓度、指纹图谱等安全性项目。有利于鸦胆子油乳注射液质量的控制和稳定,提高临床用药安全,同时为进一步探索制剂疗效等研究提供依据。

项目	九旭鸦胆子油乳注射液 (国家药监局 YBZ12472004)	部颁标准 WS3-B-2739-97
乳粒直径	1 μ m 以下的颗粒不应少于 90%，5 μ m 以上的颗粒不得检出。	乳粒直 \leq 15 μ m
油酸含量	每 1ml 含油酸 (C18H34O2) \geq 1.3mg	不测定
溶血试验	规定条件下, 无溶血现象。	不试验
钾离子检查	应符合标准规定	不检查
重金属测定	依法检查, 不得过百万分之十。	不测定
中药指纹图谱	采用	未采用

A.3 药理研究

本品含有的油酸、亚油酸、花生四烯酸等不饱和脂肪酸是抗癌的主要成分。其抗癌机理可能是:

①脂肪酸是构成生物膜的主要成分之一，细胞膜变异会导致细胞的恶性变化，例如接种艾氏腹水癌小鼠的癌细胞中，不饱和脂肪酸如油酸、亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸等含量下降；有报道肿瘤病人比正常人的血脂中花生四烯酸含量下降 50%，又如 Ostertag 等以高含量的不饱和脂肪酸（花生四烯酸、亚麻酸、亚油酸）喂养移植肿瘤的大鼠则可引起肿瘤退化和生存期延长。也有报道认为人的食物中含不饱和脂肪酸时，则肿瘤发病率低。

②溶解细胞的作用：Kgisoshi 等认为游离脂肪酸具有明显溶解各类型细胞的作用，例如淋巴细胞杀死癌细胞的原因乃是由于淋巴细胞兴奋时，可释放出游离脂肪酸而溶解癌细胞。脂肪酸可能在细胞内或淋巴细胞周围起到一种调节作用。

③抑制癌细胞对氧的摄取：Uguml 等将艾氏腹水癌细胞在一定条件下培养时，则油酸、亚油酸、蓖麻醇酸、亚麻酸（0.4mM）能强烈地抑制癌细胞对氧的摄取。高级不饱和脂肪酸及亚油酸能一直艾氏腹水癌细胞的组织呼吸。

④增强抗癌药对细胞的穿透性：山田等对肝癌腹水型的体外试验发现，不饱和脂肪酸可使癌细胞的—SH 基含量低下，促使氧化氮芥（Nitromin，癌得平）的感受性上升，并发现经过不饱和脂肪酸处理的肝细胞膜变薄，因而增加 Nitromin 透过量，提高了药物在癌组织中的浓度。不饱和脂肪酸的加入使细胞膜得到修复而提高了抗癌效果。

3.1 鸦胆子油乳可能的抗肿瘤机制

鸦胆子一方面可以通过调节 P53，阻滞肿瘤细胞于 G1 期；另一方面可以通过抑制 TOPOII 而抑制 DNA 复制时小环 DNA 的形成而抑制肿瘤细胞的进一步增殖。鸦胆子油乳也可通过抑制 Bcl-2, 进而激活 caspase3, 诱导肿瘤细胞的凋亡。

鸦胆子油乳与靶向药物（如吉非替尼）可以协同增效；并有研究表明鸦胆子油乳可上调抑癌基因 TIP30 的基因蛋白的表达，抑制 TIP30 突变组细胞增殖。

鸦胆子油乳调节免疫的报道也有不少。基础研究表明它可以改善荷瘤小鼠的脾细胞功能；干扰肿瘤细胞的生长和能量代谢；并可提高患者血清 IgG、IgA、IgM 水平并降低恶心、呕吐、食欲减退等不良反应程度（ $P<0.05$ ）。

化疗药具有明显的多药耐药。而鸦胆子油乳可增强对阿霉素和铂类药物耐药肿瘤细胞对化疗药物的敏感性，改善单独使用化疗药易产生耐药性。其逆转多药耐药的机理主要涉及到 P-糖蛋白、MRP 蛋白以及膜表面转运蛋白 ERCC1 的调节。

另外鸦胆子油乳可以抑制 VEGF 生成，减少肿瘤血管的生成，进而减少肿瘤组织的营养物质的供应；抑制自噬进而抑制肿瘤增殖。也有研究表明鸦胆子油乳具有很好的栓塞效果，而这为鸦胆子油乳动脉栓塞的新用法提供了研究方向^[32]。

3.1.1 鸦胆子对细胞形态的影响

大量研究证明^[33]鸦胆子可以选择性富集在肿瘤细胞周围，使细胞变圆，胞浆浓缩，细胞内出现大小不等的空泡，泡内容物电子密度与基质相似，细胞核不规则，染色质边集浓缩、呈断裂状，部分线粒体肿胀、空泡化，可见凋亡小体形成。孙忠慧通过鸦胆子油乳静脉乳剂对卵巢癌细胞株 CAOV3 作用的实验研究发现用鸦胆子处理后的卵巢癌细胞变圆，表面微绒毛和突起明显较少变短。刘悦等通过鸦胆子油乳对膀胱癌影响的实验研究发现随着鸦胆子浓度的增加细胞浆内的空泡越来越多并聚集，细胞核、核仁都逐渐溶解并出现凋亡小体。细胞的凋亡异常与肿瘤的发生及发展有关，诱导肿瘤细胞凋亡是很多化疗药物的作用机制之一。鸦胆子可以诱导多种肿瘤细胞发生凋亡，进而抑制肿瘤的生长。

3.1.2 鸦胆子对细胞周期的影响

马力等通过对鸦胆子油乳诱导肝癌细胞凋亡及对相关基因表达的影响发现在同一浓度的鸦胆子对肝癌细胞作用时间越长，凋亡峰越明显。G0 / G 期细胞比率上升，S 期和 G2 / M 期细胞比率下降，表明细胞周期被阻滞于 G0 / G 期。尹香菊等通过鸦胆子油乳对宫颈癌 Hda 细胞的抑制作用及其作用机制研究发现鸦胆子油乳引起 HeLa 细胞周期分布的改变，随着药物浓度增加，S 和 G2~M 期细胞数量明显增加，G0~G。期细胞数量显著减少，提示鸦胆子油乳阻滞 S 期细胞进入 G~M 期，降低肿瘤细胞分裂能力，抑制其增殖。抑制细胞周期并诱导其凋亡是鸦胆子抑制肿瘤细胞的主要作用之一。

3.1.3 鸦胆子对细胞凋亡的影响

与 BCL-2 的调节相关：马力等在鸦胆子油乳诱导肝癌细胞凋亡及对相关基因表达的影响中发现经鸦胆子油乳作用后 P53 和 Bcl-2 在肝癌细胞中的表达均下降。李英等在鸦胆子油乳诱导白血病细胞凋亡并调控凋亡相关基因的实验研究中发现鸦胆子油乳可下调 Bcl-2、c-myc 基因表达，提示下调 Bcl-2、c-myc 基因表达可能是其诱导 U937 细胞凋亡的细胞效应机制之一。

与 caspase 的调节相关：中国医科大学基础医学院的张晓娇等^[34]探讨 BJOE 在体外对人大细胞肺癌 NCI-H460 细胞的抑制作用及其机制，发现 BJOE 可剂量和时间依赖性抑制 NCI-H460 细胞的增殖，80 μ g/mlBJOE 作用 72h 时的抑制率达 (91.07 \pm 1.60) %。对其机制进行研究发现 BJOE 可活化 caspase-3，进而诱导 NCI-H460 细胞凋亡，抑制 NCI-H460 细胞增殖。

与 fas sFas/sFasL 的调节相关：坊宜都中心医院的 Wei Jin 等^[35]研究了 TACE vs BJOE+ TACE 对原发性

肝癌患者的疗效比较,发现单用 TACE 组合联合组的短期反应率(RR)分别为 50%(16/32)和 78.12%(25/32)。生存分析显示与单用 TACE 组相比,联合组可以显著提高 PLC 患者 1 年/2 年/3 年的生存率(79.7% vs 59.4%, 52.3% vs 20.3%, 23.0% vs 6.8%)。联合治疗 1 个月后,患者血浆 sFas/sFasL 水平较治疗前显著提高;而治疗 3 个月和 6 个月时,血浆 sFas/sFasL 水平逐渐下降。结论:BJOE 可以通过调节 sFas/sFasL 的表达促进肝癌细胞的凋亡,联合组短期和长期有效率高于单用 TACE 组。

3.1.4 鸦胆子对细胞免疫功能的影响

田华琴等通过鸦胆子油乳剂对非小细胞肺癌患者细胞免疫功能及生活质量的影响研究发现鸦胆子油乳剂联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌患者,可以提高患者的细胞免疫功能、改善患者的生活质量。王海勇等通过鸦胆子油乳注射液联合化疗对晚期肺癌患者免疫功能的影响研究发现应用鸦胆子油乳注射液的化疗组外周 CD3+、CD4+、CD8+、CD56+明显升高。说明鸦胆子油乳注射液联合化疗比单用化疗能明显提高机体免疫功能,且可减少化疗不良反应以提高疗效。

3.1.5 鸦胆子能逆转癌细胞的多药交叉耐药作用

逆转癌细胞的多药交叉耐药作用,鸦胆子油乳能逆转癌细胞对多种化疗药产生交叉耐药性(MDR),MDR 是肿瘤化疗失败的主要原因。而 P 糖蛋白(Pgp)高表达是产生 MDR 的主要机制。Pgp 是定位在细胞上的能量依赖性“药泵”,能将细胞内药物泵出细胞外,使胞内药物浓度下降,从而降低对肿瘤细胞的毒性,由此产生耐药性,逆转细胞的耐药性是肿瘤化疗中亟待解决的问题。鸦胆子油乳对肿瘤细胞有特异的亲和力,可设想鸦胆子油乳易穿透细胞膜进入胞内,可被 Pgp 识别并与其结合,因而能与其他化疗药竞争 Pgp 的结合位点,从而抑制药物泵出,达到逆转耐药的目的。

鸦胆子油乳对 N28 / VCR、N45 / VCR、7901/VCR 三个耐药细胞株有较好的抑制其细胞增殖生长的作用、与 ADM、Cis-DDP、MMC、5-FU、VP-16 具有良好的协同作用。大大的增强了这些药物对耐药细胞的细胞毒作用。

3.1.6 抑制 DNA 拓扑异构酶II的作用

抑制 DNA 拓扑异构酶 II (DNA Topoisomerase II, TopoII), DNA 拓扑异构酶 (Topoisomerase) 在 DNA 复制和细胞分裂中起重要作用,而 DNA 拓扑异构酶可能是鸦胆子油乳细胞内的靶点。其中 TopoII 是细胞所必需的,在 DNA 复制、转录、重组中、以及在形成正确的染色体结构、染色体分离、浓缩中发挥重要作用。TopoII 是许多化学药的靶点,如具有 DNA 嵌合能力的抗癌剂 m-AMSA、阿霉素、表阿霉素、以及非嵌入 Vp-16 和 Vm26 都是 TopoII 的抑制剂。实验表明鸦胆子油乳能特异性的抑制 TopoII 的活性,而对 TopoI 没有影响,对 DNA 也没有直接作用。这些现象提示 TopoII 是鸦胆子油乳细胞内的作用靶点之一,在细胞内能干扰酶的正常功能而导致细胞死亡。

鸦胆子油乳能抑制了细胞内 TopoII 的活性,有可能是化疗药引起的 DNA 损伤后修复过程受到抑制,也

有可能鸦胆子油乳本身增加 TopoII 介导的 DNA 断裂，增加了 DNA 损伤积累，从而增强了其它化疗药物的作用。因此，对 TopoII 的抑制有可能也是鸦胆子油乳逆转耐药细胞株的机制之一。

3.1.7 抑制 VEGF 生成的作用

浙江大学医学院附属第二医院药剂科的江波等^[36]观察发现鸦胆子油可引起对肺癌 A549 细胞凋亡，而采用定量 Sandwich 酶免疫技术（ELISA）检测发现 2.5g·L-1BJOE 作用 48h 能使 A549 细胞分泌细胞血管内皮生长因子（VEGF）显著减少。提示 BJOE 通过诱导肿瘤细胞凋亡，减少肿瘤细胞分泌 VEGF 发挥其治疗肺癌的作用。

另外，雌激素促使去卵巢大鼠子宫内膜增厚、腺体增生、子宫内膜腺上皮细胞 VEGF 表达增强。现已证实鸦胆子油可以抑制子宫内膜 VEGF 表达，进而影响内膜血管的形成与修复。

3.1.8 抑制自噬的作用

中山大学肿瘤防治中心的 ZHENG YAN 等^[37]研究 BJOE 是否可以调节 HCT116 人结肠癌细胞的自噬。显示 BJOE 可以抑制特异性蛋白标志物微管相关蛋白轻链 3（LC-3）的表达水平，包括 LC3-I 和 LC3-II，并诱导 HCT116 癌细胞凋亡。当给与自噬的诱导剂海藻糖后，BJOE 诱导凋亡的活性明显减弱。进而表明，BJOE 诱导肿瘤细胞死亡与其对自噬的抑制有关，这种抑制作用可能是 BJOE 的潜在的抗癌机制之一。

由以上可知，鸦胆子油乳抗癌机理多重，文献证据充足，具有很好的应用价值。

3.2 鸦胆子油乳注射液上市后新适应症的药效学研究

3.2.1 鸦胆子油乳注射液对环磷酰胺化疗引起白细胞降低的影响

根据临床数据反馈，鸦胆子对于病人的白细胞升高具有一定的作用，并且能够缓解肿瘤患者免疫力下降，提高患者的生活质量。针对于该临床表现，2009 年 5 月至 2010 年 2 月与浙江省医学科学院共同进行了为期 10 个月的鸦胆子油乳注射液的缓解化疗和放疗所致的白细胞水平下降的药效学研究。试验采用腹腔注射环磷酰胺复制白细胞低下小鼠模型，同时静脉给予鸦胆子油乳注射液，观察体重、脾系数、血液学、骨髓有核细胞数等指标；结果显示：鸦胆子油乳注射液 2.5、5、10ml/kg 剂量可明显抑制环磷酰胺所致小白鼠白细胞、红细胞、血红蛋白、红细胞压积、血小板等的降低，10ml/kg 剂量并可明显抑制小鼠股骨骨髓有核细胞计数的降低；与顺铂 1.25mg/kg 剂量联合用药可使接种上述瘤株小鼠平均生存时间明显延长，表现出一定的协同治疗作用。

试验得出初步结论：鸦胆子油乳注射液具有一定的升高白细胞和改善造血功能的作用，与顺铂联合用药对小鼠艾氏腹水癌以及肝癌 H22 腹水型有一定的协同治疗作用。

3.2.2 鸦胆子油注射液对肺癌 A549 脑转移的抑制作用研究

2010 年~2011 年，我公司对鸦胆子油乳注射液的对于肺癌脑转移模型进行了研究。于尾静脉注射两次

A549 肿瘤细胞复制肺癌 A549 脑转移裸鼠模型，将裸鼠分为：模型对照组，鸦胆子油乳注射液低、中、高剂量（分别为 5.2、10.4、20.8ml/kg）组，单独替尼泊昔组（78mg/kg）组，鸦胆子油乳注射液低剂量 3.6ml/kg+替尼泊昔 70.2mg/kg/疗程组。于造模后 24h 进行静脉注射给药，两天 1 次，连续 28d；替尼泊昔注射液即于第 1 周给予 1 个疗程，前 3 天注射(分 3 次)，于第 3 周再相同方法给予 1 个疗程。观察给药后动物的一般状态和脑转移度等各项指标。

结果发现与模型对照组比较，给药 14 天和 21d，各给药组裸鼠均见有体重减轻的趋势，其中替尼泊昔注射液单独给药组和鸦胆子油低剂量+替尼泊昔注射液组体重减轻最为明显，与对照组比较明显降低（ $P<0.05$ ），各组状态无明显差异。给药 28d，从脑转移率看，模型组、鸦胆子油低、中、高剂量组、替尼泊昔组、鸦胆子低+替尼泊昔组的脑转移率分别为 44.4%、33.3%、40.4%、37.5%、37.5%、25%。结论为鸦胆子油注射液对裸鼠肺癌 A549 的脑转移有一定的抑制作用，和化疗联用，具有协同增效的作用。

3.2.3 鸦胆子油乳注射液对 Walker-256 瘤株引起大鼠恶性胸水模型的影响

实验研究以胸腔接种 Walker-256 瘤株的大鼠模型为研究对象，将动物分为：模型对照组，鸦胆子油乳注射液低、中、高剂量（分别为 3.6、7.2、14.4ml/kg）组，单独顺铂组（3.15mg/kg）组，鸦胆子油乳注射液低剂量 3.6ml/kg+顺铂 3.15mg/kg 组和榄香烯注射液（13.5mg/kg）组，共 7 组。连续给药 10d 后观察给药后大鼠的胸水量胸膜组织学改变等各项指标。结果为造模后大鼠状态无明显异常，在 10d 给药过程中没有出现死亡情况。各给药组的胸水量与模型组比较均有所下降，其中顺铂组和低剂量+顺铂组与模型组比较下降更显著（ $P<0.05$ ）。各给药组的胸水癌细胞数目与模型组比较均有所下降，其中鸦胆子油乳注射液高剂量组、阳性药榄香烯注射液组和低剂量+顺铂组与模型组比较胸水癌细胞数目下降显著（ $P<0.05$ ），顺铂组与模型组比较胸水癌细胞数目下降非常显著（ $P<0.01$ ）。造模 10d 大鼠脏层胸膜被覆单层扁平上皮细胞，其下方结缔组织层无明显增厚。各给药组的胸膜病理评级与模型组比较均有所下降，其中顺铂组与模型组比较胸膜病理评级下降更为显著（ $P<0.05$ ）。试验结论证实了鸦胆子油乳注射液 Walker-256 瘤株引起大鼠恶性胸水生长有一定的抑制作用的作用。

根据临床反馈，鸦胆子油乳对于肿瘤病人由于放疗引起的肠炎有一定的改善作用。我公司为进一步获取更具有统计意义的试验数据，进行了鸦胆子油乳注射液对放疗引起的肠炎影响的作用的相关研究。试验中设定：正常组，模型对照组，鸦胆子油乳注射液低、中、高剂量（分别为 3.6、7.2、14.4ml/kg）组。除正常组外其余各组大鼠均给予腹部单次剂量 9Gy 一次性 X 线照射。于造模后 24h 进行静脉注射给药，每天 1 次，于造模后第 7 天处死动物，观察大鼠体重变化、死亡率、腹泻程度和病理等各项指标。试验结果为：1.模型组、鸦胆子油乳中剂量和高剂量组的存活率为 90%，其余各组存活率为 100%。2.放疗照射后，各组大鼠与正常组比较体重明显下降（ $P<0.01$ ），给药 7 天各组体重与模型组比较无显著性差异（ $P>0.05$ ）。3.照射后第七天模型组腹泻率为 22%，鸦胆子低、中和高剂量腹泻率分别为 18%、0%和 10%。结果表明：鸦胆子中剂量（7.2ml/kg），鸦胆子高剂量（14.4ml/kg）能减轻放疗引起肠炎大鼠腹泻率。4.参考 Chiu 肠黏膜损伤评级，

光镜下见：正常组小肠黏膜保留完整；模型组小肠黏膜损伤较严重评分最高，与模型组比较，给药各组均能降低小肠黏膜损伤评分，鸦胆子油乳注射液高剂量组评分相对较好。5. 小肠病理形态学结果可见，鸦胆子油乳注射液能减轻放疗引起的小肠黏膜损伤程度。

试验结果证明鸦胆子油乳注射液对放疗引起的肠炎具有一定的改善作用，可减轻放疗引起的腹泻程度，减轻放疗引起的肠黏膜损伤。

3.2.5 鸦胆子油乳注射液对放疗引起的口腔黏膜炎模型的影响

根据鸦胆子油乳注射液临床使用反馈，放疗时联合运用鸦胆子油乳注射液可以改善患者的口腔黏膜炎的发生。针对上述情况推测，鸦胆子油乳注射液可能对放疗引起的口腔黏膜炎具有一定的疗效。为进一步获取更准确的信息，我公司委托中山大学药学院进行了相关研究。试验中设定：正常组，模型对照组，鸦胆子油乳注射液低、中、高剂量（分别为 3.6、7.2、14.4ml/kg）组。除正常组外其余各组大鼠均颊黏膜接受 X 射线照射，每日 1 次共 8 次，总吸收剂量为 80Gy。每次照射完后 3h 内静脉注射给药，每天 1 次，连续给药 12d 后处死动物，观察大鼠体重变化、口腔黏膜损伤程度和病理等各项指标。结果为 1. 整个照射过程中，第 1、2 天，摄食、饮水量无明显变化；第 3 天起，开始出现每日摄食、饮水量减少，但未出现完全拒食拒饮。体重在整个照射过程中呈缓慢下降的趋势。给药 12 天后各组动物与模型组比较体重均有所增加，其中鸦胆子油乳注射液高剂量体重增加更明显（与模型组比 $P < 0.05$ ）。2. 采用 Sonis 的 5 分评价法肉眼观察大鼠口腔黏膜炎的严重程度，动物左侧颊黏膜照射 80Gy 会出现不同程度的红斑，甚至会出现一个或多个肉眼可见的明显溃疡。给药各组口腔黏膜损伤程度均有减轻，其中鸦胆子油乳注射液高剂量体重增加更明显（与模型组比 $P < 0.05$ ）。3. 口腔病理形态学结果显示，鸦胆子油乳注射液能减轻放疗引起的口腔颊黏膜损伤程度。试验证明鸦胆子油乳注射液对放疗引起的口腔黏膜炎具有明显的保护作用。

A.4 非临床安全性研究

4.1 鸦胆子油乳注射液对大鼠的急性毒性试验

大鼠 24 小时内 2 次尾静脉注射给药（间隔 8h），采用最大浓度（鸦胆子油乳注射液原液，市售产品浓度的 3 倍）和最大体积（1.2ml/100g 体重）的药量注射，连续观察 13 天，观察大鼠的一般状况（体重变化、饮食、皮毛、行为、分泌物等）及中毒、死亡情况。第 13 天，解剖大鼠，肉眼观察其心、肝、脾、肺、肾、脑的外观。结果发现 24ml·kg⁻¹·d⁻¹、6ml·kg⁻¹·d⁻¹ 给药，连续观察 13 天，大鼠在试验期间体重增加，与对照组比较无明显差异（ $P > 0.05$ ）；摄食量与对照组相当；活动正常，无惊厥、运动失调、流涎、流泪、流涕、呼吸困难、腹泻等现象发生；皮毛光滑，口、鼻、眼等未见异常分泌物；动物的大小便正常，未有动物死亡；肉眼观察其心、肝、脾、肺、肾、脑的外观无异常；脏器系数减小，但与对照组无统计学差异。表明鸦胆子油乳注射液对大鼠急性毒性低，其最大给药量为 24ml·kg⁻¹·d⁻¹。

4.2 鸦胆子油乳注射液对 Beagle 犬静脉滴注给药 21d 毒性试验

观察 Beagle 犬连续多次接受鸦胆子油乳注射液后产生的毒性反应及其剂量—反应关系；停药后的延迟毒性以及可逆性；确定安全剂量范围，为拟定临床人用安全剂量和敏感监测指标提供参考。结果为鸦胆子油乳注射液对 Beagle 犬连续给药 21d，给药各剂量组食物消耗量与溶媒对照组比较无显著差异，给药组体重增长正常，表明其对消化道没有毒性；鸦胆子油乳注射液各剂量组的体温、心电图、血液学、血液生化学未见异常改变。

4.3 鸦胆子油乳注射液对 Beagle 犬静脉滴注给药 6 个月毒性试验

鸦胆子油乳注射液（供试品）低、中、高剂量组 Beagle 犬分别静脉滴注 $1.5\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $7.5\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $15\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量的供试品；溶媒对照组 Beagle 犬静脉滴注等体积（ $20\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ）的 0.9% 氯化钠注射液；市售品对照组 Beagle 犬静脉滴注 $15\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量市售品。每天给药 1 次，每周给药 6 天，停药 1 天，连续给药 24w。每周测体重、体温、摄食量 1 次，并根据体重调整给药量。自检疫第 8 天开始，每天进行 1 次一般临床观察。检疫第 8 天、检疫第 15 天、给药 12w、给药 24w 和停药 4w 各进行 1 次血液学、血液生化学检测；检疫第 8 天、检疫第 15 天、给药 6w、给药 12w、给药 18w、给药 24w 和停药 4w 各进行 1 次心电图检测；给药 12w、给药 24w 和停药 4w 各进行 1 次眼科学和尿液检查。给药 87d、给药 24w 每组取 4 只（2♀、2♂）Beagle 犬进行系统解剖和组织病理学检查，每组剩余 4 只 Beagle 犬（2♀、2♂）停药并进行为期 4w（28d）的恢复期观察，停药 4w 结束进行系统解剖和组织病理学检查。每次解剖时用膀胱直接采集法收集尿液进行检测。得出的结论为本试验条件下，Beagle 犬连续 24w 分别静脉滴注鸦胆子油乳注射液（供试品） $1.5\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $7.5\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $15\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。剂量和鸦胆子油乳注射液（市售品） $15\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。剂量，停药恢复 4w。供试品中、高剂量组和市售品对照组均有病变发生。供试品中剂量组和高剂量组部分 Beagle 犬发生呕吐，总胆红素（TBIL）降低，总胆固醇（TCHO）升高，见有剂量-反应关系和时间依赖性；高剂量组有 1 只 Beagle 犬出现抽搐、步态不稳等症状，另有 1 只 Beagle 犬出现消瘦等症状，同时见有体重降低，个别 Beagle 犬丙氨酸氨基转移酶（ALT）值偏高；市售品对照组个别 Beagle 犬发生呕吐，平均红细胞血红蛋白（MCH）、平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC）降低，丙氨酸氨基转移酶（ALT）、血清天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高，供试品对 beagle 犬红细胞（RBC）、血红蛋白（HGB）、网质红细胞（Ret）均无影响，总胆红素（TBIL）未见升高，故无供试品可导致 beagle 犬体内溶血证据。本试验，供试品和市售品对 Beagle 犬连续 24w 静脉滴注，停药恢复 4w，供试品毒性剂量为 $7.5\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，安全剂量为 $1.5\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，未见肾毒性作用。

参 考 文 献

- [1] 曹毛毛,陈万青.中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J].中国肿瘤临床,2019,46(03):145-149.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 Apr 4.
- [3] 中国中西医结合学会, 中华中医药学会, 中华医学会.中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会关于联合发布52个中西医结合诊疗方案的公告[EB/OL]. (2023-05-31)[2024-10-24]. http://www.caim.org.cn/info_content.jsp?id=10322
- [4] 中华中医药学会. 关于《食管癌中医诊疗指南(修订)》等3项拟发布团体标准公示的通知[EB/OL]. (2023-12-27)[2024-10-24]. <https://www.cacm.org.cn/2023/12/27/26915/>.
- [5] 中华中医药学会. 关于《胃癌中医康复指南》等2项拟发布团体标准公示的通知[EB/OL]. (2023-11-10)[2024-10-24]. <https://www.cacm.org.cn/2023/11/10/26071/>
- [6] 全国中医标准化技术委员会. 中医临床诊疗术语 第2部分: 证候 非书资料: GB/T 16751.2-2021 [S].北京: 中国标准出版社, 2021
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 食管癌诊疗指南(2022年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(10): 1247-1268.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(9): 1137-1164.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2023年版) [J]. 中华外科杂志, 2023, 61(8): 617-644.
- [10] 赖奕静,廖泽飞,王耿杰. 鸦胆子油乳注射液联合放化疗对中晚期食管癌患者淋巴细胞CD4⁺、CD8⁺的影响[J].世界中医药,2019,14(11):3016-3019.
- [11] 李德智,李光明,文世民. 三维适形放疗联用鸦胆子油乳注射液治疗放疗后复发食管癌28例[J].重庆医学,2011,40(02):170-171.
- [12] 齐锦宏,张丽珍. 鸦胆子油乳注射液联合适形放疗治疗局部晚期食管癌疗效观察[J].河南医学研究,2015,24(02):60-62.
- [13] 孔祥鸣,徐丽君,章霓等. 鸦胆子油乳注射液结合放疗治疗中晚期食管癌[J].浙江中西医结合杂志,2004,(06):11-12.
- [14] 刘学啸,朱虹. 鸦胆子油乳注射液联合放疗治疗食管癌28例[J].江西中医药,2010,41(03):42-43.
- [15] 岳玉仁,孙庆明,梁惠等. 鸦胆子油乳结合同步放化疗治疗食管癌临床研究[J].中医药临床杂志,2010,22(01):18-20.DOI:10.16448/j.cjtc.2010.01.047
- [16] 吴幼莲,任春花. 中药鸦胆子油联合化疗治疗晚期食管癌临床观察[J].中医临床研究,2011,3(24):50-51.
- [17] 游隽,何福根,王增等. 鸦胆子油乳协同周剂量TX方案治疗晚期胃癌的疗效研究[J].药物流行病学杂志,2018,27(05):310-313.DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2018.05.005
- [18] 沈丹萍,郑中显,程亮等. 鸦胆子油乳注射液联合替吉奥、阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2022,21(09):945-948.
- [19] 马玉滨,戈锐,王成等. 鸦胆子油注射剂胃癌术后辅助化疗[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(18):178-180.DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.2014180178
- [20] 张学苗,邵艳萍,薛惠. 鸦胆子油乳注射液联合奥沙利铂与卡培他滨治疗老年晚期胃癌的临床观察[J].中国药房,2015,26(27):3769-3771.
- [21] 蒋伯刚,王之霞,王利花. XELOX方案联合鸦胆子油乳治疗进展期胃癌32例临床观察[J].中医药导报,2011,17(11):60-61.DOI:10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2011.11.053
- [22] 王木新,彭爱荣. 鸦胆子油乳注射液在进展期胃癌治疗中的效果及意义[J].中国实用医药,2012,7(30):19-20.DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2012.30.208

- [23] 周双秀,徐莹,周超.鸦胆子油注射液联合新辅助化疗对胃癌患者恶性分子表达及抗肿瘤免疫应答的影响[J].海南医学院学报,2017,23(12):1701-1704.DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170511.006
- [24] 谭宝利,张进儒.鸦胆子油注射液对III期胃癌的疗效及对机体免疫功能的影响[J].世界中医药,2017,12(09):2093-2095+2100.
- [25] 范晓强,周锡建,李相勇等.鸦胆子油乳注射液联合mFOLFOX方案一线治疗老年进展期胃癌的研究[J].现代中西医结合杂志,2008,(27):4229-4230+4233.
- [26] 方兴国,杨芳,李红平.鸦胆子油乳注射液对大肠癌患者血清COX-2和PGE2水平的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(15):3636-3638.
- [27] 卜金钟,钟春生.鸦胆子油乳注射液辅助化疗治疗中晚期大肠癌的临床疗效评价[J].淮海医药,2010,28(01):63-64.DOI:10.14126/j.cnki.1008-7044.2010.01.059
- [28] 刘梦琰,孙健,黄新恩等.鸦胆子油乳注射液对大肠癌患者的临床疗效及可能机制研究[J].中药材,2016,39(11):2640-2642.DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2016.11.051
- [29] 明华,邹春华.鸦胆子油乳注射液联合XELOX方案治疗晚期直肠癌患者的临床观察[J].解放军预防医学杂志,2019,37(01):79-82.DOI:10.13704/j.cnki.jyyx.2019.01.024
- [30] 秦婷婷,洪帆,徐洋等.鸦胆子油乳注射液联合卡培他滨治疗晚期结肠癌的疗效分析[J].现代消化及介入诊疗,2014,19(03):156-159.
- [31] 李炳东,田金苗,郭汉文,等.鸦胆子油乳注射剂HPLC-ELSD指纹图谱分析[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(22):84-87.
- [32] 乔鹏,俞蕴莉.鸦胆子油乳对体外培养肺癌A549细胞株增殖、迁移能力及血管新生指标影响[J].海南医学院学报,2015,21(04):438-441.
- [33] Zhang H, Yang JY, Zhou F, et al. Seed Oil of *Brucea javanica* Induces Apoptotic Death of Acute Myeloid Leukemia Cells via Both the Death Receptors and the Mitochondrial-Related Pathways[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011:965016.
- [34] 张晓娇,王雪莲,赵峰,等.鸦胆子油乳抑制肺癌NCI-H460细胞的增殖及其机制[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2011,18(05):519-523.
- [35] Jin W, Han H, Zhou S, et al. Therapeutic efficacy of brucea javanica oil emulsion (BJOE) combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) in patients with primary liver cancer[J]. Int J Clin Exp Med. 2015,8(10):18954-62.
- [36] 江波,许东航,徐翔,等.鸦胆子油乳对肺癌A549细胞凋亡及血管内皮生长因子分泌的影响[J].中国药理学杂志,2009,44(18):1387-1391.
- [37] Yan Z, Zhang B, Huang Y, et al. Involvement of autophagy inhibition in *Brucea javanica* oil emulsion-induced colon cancer cell death[J]. Oncol Lett. 2015,9(3):1425-1431.