

本文引用:张涛,丁宁,罗宏标,王华帅,何永恒.何永恒教授从“毒、虚”辨治结直肠癌经验[J].湖南中医药大学学报,2022,42(6):1023-1028.

何永恒教授从“毒、虚”辨治结直肠癌经验

张涛¹,丁宁¹,罗宏标¹,王华帅¹,何永恒^{2*}

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙410006)

〔摘要〕 结直肠癌为临床常见恶性肿瘤。何永恒教授认为结直肠癌病机为本虚标实。“虚”为本虚,多为五脏亏虚,尤其以脾肾亏虚最明显,临床上以健脾补肾为要;标实则主要为“毒”,根据其病理因素又可分为癌毒、湿毒、热毒、痰毒、瘀毒,据此提出解毒八大法则,分别为以毒攻散癌毒法、清热除湿解毒法、化痰软坚解毒法、活血化瘀解毒法、益气扶正解毒法、养血活血解毒法、滋阴温阳解毒法和健脾补肾解毒法;并创制“天马颗粒剂”,临床疗效明显。

〔关键词〕 结直肠癌;以毒攻散癌毒法;清热除湿解毒法;化痰软坚解毒法;活血化瘀解毒法;滋阴温阳解毒法;健脾补肾解毒法;天马颗粒剂;何永恒

〔中图分类号〕R273

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.06.025

Professor HE Yongheng's experience in treating colorectal cancer from "poison and deficiency"

ZHANG Tao¹, DING Ning¹, LUO Hongbiao¹, WANG Huashuai¹, HE Yongheng^{2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China)

〔Abstract〕 Colorectal cancer is a common malignant tumor. Professor HE Yongheng believes that the pathogenesis of colorectal cancer is mainly based on deficiency in origin and excess in superficiality. "Deficiency" is the basic deficiency, mostly the deficiency of five solid viscera, especially the spleen and kidney. Clinically, it is important to strengthen the spleen and kidney. Excess in superficiality is mainly "poison", according to the pathological factors, it can be divided into carcinoma poison, damp poison, heat poison, phlegm poison and blood stasis poison. Based on this, eight detoxification rules are put forward, which are respectively the method of attacking carcinoma poison with poison, detoxification method of clearing heat and removing dampness, resolving phlegm and softening hardness, promoting blood circulation and removing blood stasis, supplementing Qi and strengthening detoxification, promoting blood circulation and nourishing blood, nourishing Yin and warming Yang, invigorating spleen and kidney; and "Tianma Granule" is created with obvious clinical effect.

〔Keywords〕 colorectal cancer; the method of attacking carcinoma poison with poison; detoxification method of clearing heat and removing dampness; detoxification method of resolving phlegm and softening hardness; detoxification method of promoting blood circulation and removing blood stasis; detoxification method of nourishing Yin and warming Yang; detoxification method of invigorating spleen and kidney; Tianma Granule; HE Yongheng

〔收稿日期〕2021-12-15

〔基金项目〕湖南省自然科学基金面上项目(2021JJ30419);湖南省中医药科研计划重点项目(2021017);长沙市科技计划重点项目(kh2201062)。

〔第一作者〕张涛,男,博士研究生,研究方向:结直肠癌的中西医结合防治。

〔通信作者〕*何永恒,男,二级教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:heyongheng1964@163.com。

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)为临床常见恶性肿瘤,其发病率和死亡率逐年上升,每年新发病例近38万例、新增死亡人数约19万例^[1]。现代医学对诊治CRC有一定的优势,但由于患者早期症状不明显,确诊时已多为中晚期,而中晚期CRC易复发和转移,导致死亡率颇高以及预后不良^[2]。中医学针对放疗、化疗或者手术之后的患者,在缓解放疗、化疗不良反应或改善临床症状以及生活质量方面效果颇佳。

CRC在古文献中无相应病名,根据临床症状可归属于中医学“肠覃”“锁肛痔”“积聚”和“脏毒”等范畴。CRC的西医发病机制尚未完全明确,目前认为其发病多与感染、遗传及免疫等因素有关,且与生活方式、饮食结构及生态环境等改变有密切关系。尤其是大肠息肉(腺瘤性息肉)、炎性肠病(溃疡性结肠炎、克罗恩病)、胆囊切除术以及血吸虫病等高危疾病因素在CRC的发生进展中扮演着重要角色^[3]。

何永恒教授为首批全国中医肛肠学科知名专家,第七批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,国家中医药管理局重点学科中医肛肠科学术带头人,从事肛肠科的临床、教学、科研工作30余年。何教授认为CRC病机为本虚标实,本虚为五脏亏虚,尤以脾肾亏虚为著;标实则主要为“毒”,根据疾病的病理因素又可分为癌毒、湿毒、热毒、痰毒、瘀毒,认为“毒”“虚”在CRC的发病病机中十分关键,并创制专利方“天马颗粒剂”,该方经过多年的临床观察和基础实验,临床疗效明显。现就其从“毒”“虚”诊治CRC的经验报道如下。

1 病机分析

1.1 五脏本虚,尤以脾肾亏虚为重

脾为后天之本,气血生化之源。脾居中焦,主运化、升清和统摄血液。脾的运化功能正常,则为化生气血津液提供了物质基础,为五脏六腑提供充分的营养物质。若脾失健运,则出现腹胀、腹泻、便溏、倦怠乏力、消瘦等气血生化不足的临床表现。CRC患者早、中、晚期均会出现纳差、腹泻、便血等相应脾虚症状。肾居下焦,主生殖。肾藏精,精化气,肾气是生气之源,是生命活动的原动力,具有推动人体生长

发育、促进人体生殖机能和防御外邪入侵的作用,故肾为先天之本。若脾肾亏虚,先后天皆虚弱,人体免疫力下降,无法抵御外邪的侵袭,易致邪气潜伏。何教授认为,若因脾虚生湿,阻碍脾胃运化水谷,中焦水液输布失常,湿邪久羁化毒,形成湿毒。湿毒难去,滞留化热,则生热毒。湿热胶着难解,蒸炼成痰,顽固难化,遂生痰毒。痰毒不去,留滞肠道,日久成瘀毒,形成癌肿。另素体亏虚之人,若外感湿邪,久滞不化,循肺经下注肠道,湿而化热,湿热交结,易成痰瘀,痰瘀阻滞体内气机通道,影响脾胃化生水谷精气,阻碍五脏六腑气血津液的生成和输布,由此更易造成脾肾亏虚,而脾肾亏虚,体内则又易生湿生热,生痰生瘀。如此“虚”与“湿、热、痰、瘀”相互影响,导致“毒”邪鸱张。

1.2 癌毒、湿毒、热毒、痰毒、瘀毒为标实

1.2.1 癌毒 《仁斋直指方论·癌》曰:“癌者,上高下深,岩穴之状,颗颗累垂,其中带青,由是簇头各露一舌,毒根深藏,穿孔透里。”癌毒是一种特殊的“毒”,包括放疗、化疗所产生的毒,具有危害性大、难以消除等特点。癌毒的产生进一步损伤五脏六腑,易产生湿、热、痰、瘀病理产物,日久可化生湿毒、热毒、痰毒、瘀毒;同时湿、热、痰、瘀又可作为促成CRC的病理因素,蕴结日久导致癌毒的产生。

1.2.2 湿毒 《素问·五常政大论》曰:“阳明在泉,湿毒不生,其味酸,其气湿。”《黄帝内经》中就已提出湿毒概念,结合中医基础理论,何教授认为湿乃阴邪,具有黏腻重着的特点。CRC患者主要为脾虚生湿,湿邪胶着肠道,无外渗之机,久蕴酿毒,滞留肠道日久则生癌肿。同时湿毒的产生又影响患者的脾胃功能,故临床上CRC患者表现为不思饮食、纳差、消瘦等症状。

1.2.3 热毒 热毒主要为湿邪久羁化热和情志郁而化热所致。肠道的湿邪日久不下,积久化热,形成热毒留滞肠道,产生诸如全身发热、便秘尿赤、便血鲜红及舌红,脉数等一系列热毒的表现。CRC患者易产生思、悲、恐等五志异常情志,五志化火,则化火生毒,尤其是晚期CRC患者易悲伤,情绪欠佳导致肝气郁结,日久化火,血热妄行,迫血离经,形成离经之血,故临床中CRC患者常出现便血等症状。

1.2.4 痰毒 “痰毒”既可作为一种病理产物,又可

作为一种致病因素存在于病变过程的各个阶段。脏腑气机失调导致水液代谢异常,累积肠道,日久聚湿成痰。痰湿形成后,流注肠道,聚生痰毒,促进肠道癌肿的发生,亦可进一步阻碍气机升降,酿生毒邪,产生诸多痰毒病变。

1.2.5 瘀毒 “瘀”指血瘀或瘀血,“毒”泛指毒邪,瘀血与毒邪相互影响。《诸病源候论·瘀血候》曰:“血瘀在内,时时体热面黄,瘀久不消,则变成积聚癥瘕也。”瘀毒既可由毒邪直接影响血分产生,亦可由非毒邪影响血分,形成瘀血,久而化为瘀毒。《血证论·瘀血》言:“瘀血在经络脏腑之间,则结为癥瘕。”“毒”损肠络,瘀血阻滞,经络不通,可致毒邪内聚肠道,产生肿块。临床上常见到因瘀血阻滞肠道而出现的腹痛、便秘等症状。

2 辨病识诊

随着现代饮食结构、生活方式及自然社会环境的改变,CRC患者越来越有年轻化的趋势。因其症状较为隐匿,多为腹痛、便血、腹泻、里急后重等结直肠癌良性疾病的共同表现,易被患者所忽略。因此,根据临床症状进行初步鉴别显得尤为必要。何教授指出,对于便血的患者,首先应该明确是哪一种疾病所致,根据出血的量、色、质和相应的临床症状来判断是上消化道出血还是下消化道出血,需通过中医“四诊”中肛肠科独有的指诊和现代医疗科技器械等辅助检查,仔细鉴别。上消化道出血常可见黯黑色或柏油样便,兼腹痛、呕吐等症,多见于胃肠穿孔、食管胃底静脉曲张破裂、胃溃疡等,需要及时申请消化内科或者普外科诊治,以免延误病情。下消化道出血多为鲜红色血,量或多或少:如痔病出血多为滴血、喷血,常伴肛门肿物脱出等;肛裂出血多为厕纸带鲜血且伴撕裂样疼痛;溃疡性结直肠癌出血多为黏液脓血便;便秘出血多为厕纸带血,或滴血,或喷血而出,色鲜红,量或多或少;放射性结直肠癌出血皆有放疗病史,可资鉴别;CRC出血多为黯红色,且伴大便习惯与粪便性状改变、腹痛、肠梗阻等症状。何教授指出,若为直肠部的肿瘤直肠指检可触及菜花样肿物,或可视直肠内凹凸不平的溃疡,质地坚硬,触之易出血,同时直肠部位的癌肿可出现里急后重现象,粪便变细及肉眼血便等特点。结肠部的肿

瘤不能通过指诊来确诊,可借助结肠镜或钡灌肠来诊断鉴别。何教授强调,左侧结肠癌和右侧结肠癌的症状略有差异:左侧结肠癌主要表现为腹胀、便秘及腹痛,晚期粪便带有鲜血或黏液;右侧结肠癌主要表现为食欲不振、消化不良、便秘或腹泻,或便秘、腹泻交替出现,腹胀腹痛、发热、骶尾部持续性疼痛等。另外,何教授指出对于有高危因素的患者,倡导尽量早诊早治,如消化道肿瘤家族史的患者应及时进行胃肠镜检查;或经常有肠道不适症状的且年龄超过40岁的患者应进行结肠镜的排查,以求能更早地进行防治。

3 分期论治

从中医学角度来看,何教授认为CRC的“毒”和“虚”贯穿疾病的早、中、晚期,其中涉及“湿、热、痰、瘀”等病理因素。早期以“毒”为主,晚期以“虚”为主,同时伴或不伴有“湿、热、痰、瘀”等病理因素;中期则需要细致辨别“虚”与“毒”之间的轻重。治疗上临床早期以“解毒”为主,配合清热除湿、化痰散结、活血化瘀等治法;中期须做到“祛邪不伤正,扶正不留邪”;晚期以“扶正”为主,同时配合清热除湿解毒、化痰散结解毒、活血化瘀解毒、益气健脾补肾解毒、滋阴温阳解毒等治法。在CRC的整个治疗过程中,何教授强调,治疗需详审病因病机,再辨证论治,方能取得良好的疗效。

4 辨治法则

CRC早期症状较为隐匿,难以发现,待症状明显时就诊大部分已为晚期。何教授认为“毒”和“虚”病理因素贯穿始终,临床上因致病因素常相互夹杂,病症较为复杂,故常常将各治法合用,归纳出八大解毒法:以毒攻散癌毒法、清热除湿解毒法、化痰软坚解毒法、活血化瘀解毒法、益气扶正解毒法、养血活血解毒法、滋阴温阳解毒法和健脾补肾解毒法。

4.1 以毒攻散癌毒

CRC的形成经过了较为漫长的演变过程,为多种综合因素作用的结果。癌毒是在脏腑功能失调,气血郁滞的基础上,受多种因素诱发。癌毒与痰、瘀互结,具有起病隐匿、发病迅猛、损伤正气、流动不定、难以清除等特点^[4]。癌毒在结直肠内积聚已久,蕴酿癌肿,须运用以毒攻毒的方法来驱散癌毒^[5]。常用蜈

蜈蚣、全蝎等有毒虫类之品以及有毒植物类药物如桃仁、马钱子、重楼等攻散癌毒。

4.2 清热除湿解毒

湿邪如不能及时祛除可生痰邪,痰邪留注,阻滞脏腑经络,导致湿邪缠绵难去。痰湿之邪日久不祛,化热生火,临床常见大便黏腻臭秽、里急后重,舌苔白厚腻或黄腻苔。湿与痰常相互致病,两者互为因果,治疗时选半边莲、重楼、黄柏、大黄、车前子等清热除湿解毒的同时,须兼顾用夏枯草等化痰之药。

4.3 化痰软坚解毒

痰与瘀互相为病,两者互为因果。脾虚生痰导致气机受阻,久必致瘀,遂成窠囊。瘀血既久,血结气滞,气滞生痰,化为痰瘀。痰病夹瘀,瘀血夹痰,病程迁延,顽固难去。CRC患者镜下多见肿块附着于肠壁上,触之质地坚硬。因此,临床上常用半夏、茯苓、石菖蒲、陈皮、莪术等行气化痰、软坚散结的药物,使气机畅、痰湿祛,则毒邪解。正如《丹溪心法·痰十三》言:“善治痰者,不治痰而治气,气顺则一身之津液,亦随气而顺矣。”

4.4 活血化瘀解毒

脉络瘀阻,肠道失于濡养,则生癌肿。瘀血存在于CRC的各个时期。因此,化瘀解毒贯穿CRC整个疾病进程中,尤其是在中晚期,镜下见CRC患者的肠道不良赘生物质地颇硬,固定不移,且表面色泽呈紫黑或红紫状。针对CRC的临床表现和致病特点,临床常选祛瘀能力较强的药如三棱、莪术、水蛭和桃仁等,可使肠道癌肿血行瘀祛,从而达到瘀祛解毒的目的。

4.5 益气扶正解毒

《素问·评热病论》云:“邪之所凑,其气必虚。”肠癌患者发病之本为五脏亏虚,其中以先后天虚弱为主,临床治疗应以调节脏腑功能为基础,再结合脏腑辨证,采用健脾、补肾、疏肝等法。《张氏医通·积聚》云:“善治者,当先补虚,使血气壮,积自消也。”尤其是在CRC患者术后或放疗、化疗后,何教授选用黄芪来益气拔毒、托毒外出,同时用党参、山药等具有健脾益气的药物来扶持正气、顾护胃气。由此,患者脏腑功能旺盛则毒邪无源再生,且能阻止毒邪壅聚引起复发和转移。

4.6 养血活血解毒

CRC患者中后期因癌肿较为坚硬,顽固难祛,需采用活血散结之法,同时结合益气扶正促使肠道肿块的消散。另外在手术后或放疗、化疗后,患者多伴有血虚的表现,临床常见患者面色苍白、乏力等表现以及舌淡、苔薄白,脉细或弱的征象,此时需加当归、白芍等养血补血之药或健脾益气生血之药来促使患者机体达到气血阴阳的平衡,以起到养血活血解毒之功。

4.7 滋阴温阳解毒

CRC患者中晚期常伴有阴阳的失衡,尤其是针对手术后或放疗、化疗后的患者大多伴有气阴两虚,久则阴损及阳,导致阴阳两虚。因此,临证需要仔细辨别气血阴阳以指导临床用药。对于气阴两虚患者,何教授常用麦冬、五味子、石斛等药物来养阴益气解毒,常用自拟的生脉续命汤治疗;对于阴阳两虚患者,常选用内补黄芪汤化裁以益气生血,调和阴阳。

4.8 健脾补肾解毒

CRC患者为本虚标实,脏腑多为脾肾两虚,据此临床上调补脾肾亦尤为重要。对于CRC中晚期患者,脾肾亏虚,身体功能低下,则会呈现出一派脾肾亏虚的临床表现,如面色萎黄或苍白、纳差、汗出、乏力、舌淡苔白,脉沉细无力或弱等。临床上常用黄芪、党参、白术等健脾补肾解毒。

5 天马颗粒剂配伍分析

天马颗粒剂是何教授从《疡医大全·卷二十一》中的化痞膏、《世医得效方》中的黄芪益损汤和《医学启蒙》中的内消瘰疬丸化裁而成,经过数年的临床研究及实验研究,最终优化为10味药。具体药物为:蜈蚣、全蝎、半边莲、黄柏、三棱、大黄、胆南星、海藻、黄芪、山药。方中君药为蜈蚣、全蝎,具有解毒散结、通络止痛之功。全蝎、蜈蚣相须为用,互增疗效,以“毒”攻散癌毒,加强解毒破积散结、化癖通络止痛之功。臣药为半边莲、黄柏,具有清热泻火、除湿解毒之效,二者配伍相须为用,在辅助君药攻毒的基础上消除湿毒、热毒之功,解除因湿热久滞肠道而产生的肿瘤微环境之困。佐药:三棱破滞行瘀、消积化块;胆南星降气行瘀、化积消痞;海藻软坚消癖、化痰利水。三者共为佐助药,起到化解痰毒和瘀毒的作

用,同时协助君药、臣药加强行气散结、化痰消肿之力。黄芪、山药归脾、肾经,具有健脾补肾、益气养阴、扶正培本、托毒外出之效,二者合用为佐制药,既能佐制君臣药物的毒性,又可提高正气以御毒邪,亦有顾护胃气之功。使药:熟大黄荡涤肠胃、通利大便。应用熟大黄一则起到引经药的作用,使全方之力引至肠道,从而发挥靶向治疗病位的作用;二则能通利大便,畅达邪气出路促进毒邪的排出,起到引毒邪外排的作用,使肠道推陈致新;三则大黄熟制,缓和“将军”生猛之药性,防止药性峻烈损伤正气。纵观全方,以何教授提出的“功、解、托、排、破、涤、散、顾”八字诀为要,全方共奏拔癌毒、消结肿、散痰瘀、除湿热、通经络、止疼痛、顾胃气之效,同时体现“攻补兼施、寒温并用”的思想,达到“祛邪不伤正,扶正不留邪”的目的,亦切合CRC患者“毒”和“虚”的总体病因病机特点。何教授指出在临床上尚需辨证论治,另根据“三因制宜”进行加减,不囿于方,方能取得更优的临床疗效。

6 天马颗粒剂临床及实验研究

天马颗粒剂是何教授研制出的专利方,进行了长达十多年的临床研究和实验研究。天马颗粒剂不仅能延长大肠癌根治术后患者生存期,对中晚期不能行根治术的患者亦有明显的效果,可增强患者免疫力、延长生存期及提高生活质量,并且内服外用皆可,安全性好,不良反应少。

天马颗粒剂口服可延长大肠癌根治术后患者生存期。如黄晨容等^[6-7]对大肠癌根治术后患者服用天马颗粒剂,结果显示,天马颗粒剂可提高肠癌术后5年生存率,延长生存期,降低复发转移,且疗效优于对照组(化疗组);同时还能改善术后患者生活质量,增强机体免疫力,降低癌胚抗原等作用,且不良反应轻微。天马颗粒剂对不能行根治术的中晚期大肠癌病患者亦有明显的效果:增强中晚期大肠癌患者的免疫力以及延长患者的生存期,且无明显不良反应^[8-10]。另有相关实验研究表明^[11-12],天马颗粒剂体外实验可明显抑制人结肠癌细胞株SW480细胞增殖,量效关系明显。欧阳晓明研究^[13]证实了天马颗粒剂对人大肠癌的抑瘤作用与5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)的抑瘤作用大致相当,与5-FU联合应用具有明显的协

同增效作用。吴志强^[14]实验研究发现,天马颗粒剂能抑制肿瘤增殖并能诱导SW480细胞凋亡,而其诱导凋亡的作用可能与其下调野生型P53及下调凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达有关。

天马颗粒剂外用灌注同样有明显的临床疗效。如唐丽君等^[15]采用外照射、近距离遥控后装腔内治疗,并予天马颗粒剂保留灌注及腔内外微波加温治疗低位直肠癌30例。结果显示,本组病例4年随访期间,4例局部复发,5例远处转移,4年生存率和无瘤生存率分别为86.67%(26/30例)和83.33%(25/30例)。研究证明天马颗粒剂对于低位直肠癌的保守治疗能降低局部并发症和复发率,从而提高患者的生存质量。此外,邓松华^[16]对天马颗粒剂进行拆方优化研究,研制出精简配方,且对其进行体内外试验,结果显示,精简配方可抑制HCT116细胞增殖,诱导HCT116细胞凋亡,使HCT116细胞阻滞在G₀、G₁期。通过实验对比,研究结果显示,天马颗粒剂精简方与原方体内外抗肿瘤效果无显著差别。天马颗粒剂中含有蜈蚣、全蝎及重楼等有毒的动植物药,为保证临床应用的安全性,钟英才^[17]对天马颗粒剂的毒理学实验研究,证实了天马颗粒剂临床用药范围内安全无毒,为临床广泛使用提供了可靠的安全依据。

7 小结

CRC是癌症死亡的主要原因之一,近年来在年轻人群中的发病率不断增加^[18]。CRC在发展到晚期之前通常无症状,超过25%的大肠癌患者在初始诊断时已为第IV期,此时淋巴结和/或远处转移^[19-20]。因此,CRC一直是肿瘤学的热点,也是一直未被攻克的难点。发挥中医药特色防治CRC的发生、发展和转移,寻求一种更为绿色的新型治疗方式显得尤为必要。何永恒教授悉心钻研CRC的防治,强调“未病先防,防大于治”,叮嘱普通患者从改善饮食结构(少食红肉类及腌制类食物,多食高纤维的新鲜食物)、保持良好的排便习惯及积极治疗肠道相关疾病(结直肠息肉及溃疡性结肠炎等)三大方面着手,同时保持心情舒畅及规律运动。另外,对CRC提倡早诊早治,中西医结合,力争能最大限度地延长CRC患者生存期,同时更能缓解临床症状和提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] ELIAS D, FARON M, IUGA B S, et al. Prognostic similarities and differences in optimally resected liver metastases and peritoneal metastases from colorectal cancers[J]. Annals of Surgery, 2015, 261(1): 157-163.
- [3] 黄立中. 中西医结合肿瘤病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020: 203-204.
- [4] 孔宪斌, 杨振毅, 彭莹莹, 等. 基于“虚、毒、瘀”浅谈结直肠癌的病机和治疗[J]. 环球中医药, 2020, 13(12): 2081-2084.
- [5] 陈四清. 周仲瑛教授从癌毒辨治肿瘤经验[J]. 新中医, 2004, 36(2): 7-9.
- [6] 黄晨容. 天马颗粒剂对延长大肠癌根治术后生存期的临床研究[D]. 长沙: 湖南中医学院, 2002.
- [7] 黄晨容, 郭颂铭, 何永恒. 天马颗粒剂对延长大肠癌根治术后生存期的临床研究[J]. 同济大学学报(医学版), 2004, 25(1): 58-60.
- [8] 黄国栋. 天马颗粒剂治疗不能行根治术的中晚期大肠癌病人的临床研究[D]. 长沙: 湖南中医学院, 2002.
- [9] 黄国栋, 李家邦, 何永恒, 等. 天马颗粒剂治疗不能行根治术的中晚期大肠癌患者临床研究[J]. 中国中医急症, 2006, 15(12): 1346-1347.
- [10] 黄国栋, 黄媛华, 黄敏, 等. 天马颗粒剂配合希罗达治疗中晚期大肠癌的临床研究[J]. 中药材, 2009, 32(5): 831-832.
- [11] 赵亮. “天马颗粒剂”对大肠癌 SW480 细胞凋亡的实验研究[D]. 长沙: 湖南中医学院, 2004.
- [12] 马普伟. 天马颗粒剂对人结肠癌细胞株 SW480 增殖抑制作用的实验研究[D]. 长沙: 湖南中医学院, 2004.
- [13] 欧阳晓明. 天马颗粒剂对小鼠肾包膜下移植人结肠癌细胞株 SW480 增殖抑制作用的实验研究[D]. 长沙: 湖南中医学院, 2005.
- [14] 吴志强. “天马颗粒剂”对大肠癌 SW480 细胞凋亡及相关基因影响的实验研究[D]. 长沙: 湖南中医学院, 2005.
- [15] 唐丽君, 黄国栋, 黄媛华, 等. 天马颗粒剂灌注治疗低位直肠癌临床研究[J]. 中国中医急症, 2007, 16(11): 1344-1346.
- [16] 邓松华. 天马颗粒剂的拆方研究及其精减方对大肠癌 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的作用[D]. 长沙: 湖南中医学院, 2017.
- [17] 钟英才. 天马颗粒剂的毒理学实验研究[D]. 长沙: 湖南中医学院, 2005.
- [18] SIEGEL R L, MILLER K D, GODING SAUER A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2020, 70(3): 145-164.
- [19] TAURIELLO D V F, CALON A, LONARDO E, et al. Determinants of metastatic competency in colorectal cancer[J]. Molecular Oncology, 2017, 11(1): 97-119.
- [20] STERPETTI A V, COSTI U, D'ERMO G. National statistics about resection of the primary tumor in asymptomatic patients with Stage IV colorectal cancer and unresectable metastases. Need for improvement in data collection. A systematic review with meta-analysis[J]. Surgical Oncology, 2020, 33(6): 11-18.

(本文编辑 李路丹)