

# 六神丸抗肿瘤作用研究进展

韩珊珊<sup>1</sup> 刘寨东<sup>2</sup>

(1.山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南250014; 2.山东中医药大学附属医院, 山东济南250014)

**摘要** 六神丸是临床常用的经典方,其应用广泛,具有清热解毒、消肿止痛的作用,常用于咽喉肿痛、烂喉丹痧、喉风喉痛、乳蛾、小儿热疳、痈疽疔疮、乳痈发背、无名肿毒等疾病的治疗。近年来,六神丸治疗恶性肿瘤的作用被逐渐挖掘。查阅并归纳近10年来关于六神丸抗肿瘤作用的实验和临床研究相关文献,发现其抗肿瘤作用主要体现在抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抗肿瘤血管生成、抗肿瘤细胞转移、逆转耐药性等方面,并可缓解放化疗不良反应,提高生活质量。今后将系统研究六神丸各药味之间的相互药理学作用机制,探索其临床治疗肿瘤的安全用量范围,为临床进一步应用提供参考。

**关键词** 六神丸;抗肿瘤作用;癌毒;综述

**基金项目** 山东省自然科学基金项目(ZR2016HL50);山东省中医药科技项目(2020M015)

六神丸出自“雷允上涌芬堂”<sup>[1]</sup>,由珍珠粉、牛黄、麝香、雄黄、蟾酥、冰片配制而成。方中牛黄、珍珠粉清热化痰凉血;蟾酥解毒消肿止痛;雄黄辟秽解毒散结;冰片、麝香解毒消肿开窍。诸药合用,共奏清热解毒、消肿止痛之效。现代药理研究表明,六神丸中有效成分主要为蟾蜍二烯内酯类成分及其代谢产物、牛黄中的胆酸类成分、麝香和冰片中的挥发性成分及雄黄和珍珠中的矿物质成分<sup>[2]</sup>。近年来六神丸广泛运用于多种恶性肿瘤的治疗,如血液系统肿瘤、胃肠道肿瘤、呼吸系统肿瘤、妇科肿瘤等<sup>[3]</sup>,均有较好的疗效。笔者查阅并归纳近10年来关于六神丸抗肿瘤作用的实验和临床研究相关文献,发现六神丸在多个方面发挥着抗肿瘤作用,现将其主要抗肿瘤成分及作用机制介绍如下。

## 1 六神丸主要抗肿瘤成分研究

**1.1 蟾酥** 蟾酥属攻毒杀虫止痒药,主要化学成分为蟾蜍二烯羧酸内酯、胆固醇、多肽类、吡啶生物碱等。蟾蜍二烯羧酸内酯及其代谢产物是主要的抗肿瘤成分,其中脂蟾毒配基、蟾毒灵和华蟾蜍精具有抑制或直接杀伤肿瘤细胞、诱导肿瘤细胞凋亡、逆转肿瘤细胞多药耐药性等作用<sup>[4]</sup>。陈稀烦等<sup>[5]</sup>研究发现,华蟾素可通过调控PI3K/AKT信号通路,从而抑制肺癌移植瘤的生长,诱导肿瘤细胞凋亡,改善机体免疫状态。徐瑞成等<sup>[6]</sup>发现蟾毒灵可通过上调细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制因子的表达、下调增殖细胞核抗原表达诱导肿瘤细胞的分化与凋亡。此外,脂蟾毒配基类物质具有较强的麻醉止痛作用,临床上

常用于癌痛的治疗<sup>[7]</sup>。

**1.2 牛黄** 牛黄属息风止痉药,来源于牛干燥的胆结石,主要化学成分为胆红素、胆汁酸类、胆固醇、多种氨基酸及无机元素。研究发现,牛黄胆酸可降低肝癌细胞尿激酶型纤溶酶原活化剂受体活性表达,从而抑制肝癌细胞HepG转移<sup>[8]</sup>。黄芳<sup>[9]</sup>研究发现,一定浓度的牛黄可抑制人胃癌细胞BGC-823增殖并诱导其凋亡,联合化疗药物可增强抑制作用。

**1.3 雄黄、珍珠粉** 雄黄属硫化物类矿物药,四硫化四砷是雄黄主要药效物质之一。四硫化四砷可通过下调B淋巴细胞瘤-2蛋白(Bcl-2)的表达和/或上调Bcl-2相关X蛋白(Bax)的表达、降解早幼粒白血病-维甲酸受体 $\alpha$ (PML-RAR $\alpha$ )融合蛋白、降低存活蛋白survivin的表达、降低断点集簇区-abl原癌基因(BCR-ABL)融合蛋白水平等多个途径诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[10]</sup>。另外,雄黄还具有抑制肿瘤细胞增殖和分化、抑制肿瘤血管形成、直接杀伤肿瘤细胞等作用<sup>[10]</sup>。珍珠粉属息风止痉药,富含氨基酸、生物钙和多种微量元素,钙为其主要成分,可减轻毛细血管壁的通透性,减少渗出,促进新鲜肉芽生长;钾、钠维持细胞内外液的浓度梯度,具有消炎、防腐等作用;锌是多种酶的构成物质,可加速组织修复<sup>[11]</sup>。

**1.4 麝香、冰片** 麝香和冰片均属于芳香开窍药,常配伍使用。麝香主要活性物质为麝香酮,通过抑制肿瘤新生血管生长达到抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡的目的<sup>[12]</sup>,还可通过提高机体的非特异性免疫功能,抑制肿瘤细胞增殖<sup>[13]</sup>。冰片可双向

调节血-脑屏障通透性,增强化疗药物在脑内的生物利用度,常用于脑胶质瘤的辅助治疗。此外,冰片还可通过抑制核转录因子(NF)- $\kappa$ B、线粒体膜电位、p38-MAPK信号通路等途径抑制肿瘤的增殖侵袭<sup>[14]</sup>。

## 2 六神丸抗肿瘤作用机制研究

**2.1 抑制肿瘤细胞增殖** 陈琦等<sup>[15]</sup>通过检测六神丸醇提上清液和水提上清液对人肝癌细胞HepG2和人正常肝细胞L02生存的影响,发现六神丸能选择性抑制肝癌细胞的生长,以醇提上清液体外抗肝癌活性效果最强。蔡国琴等<sup>[16]</sup>研究发现,六神丸对小鼠S180实体瘤、人移植性肝癌瘤的生长具有明显的抑制作用。新生血管生成是肿瘤生长的必要条件,血管内皮生长因子(VEGF)的过表达可促进肿瘤的血管生成,微血管密度(MVD)与肿瘤血管生成的程度密切相关<sup>[17]</sup>。张慧等<sup>[18]</sup>对比六神丸高、中、低剂量组以及顺铂组人食管癌裸鼠移植瘤模型内MVD、VEGF的表达,结果表明六神丸可通过下调肿瘤组织MVD、VEGF的表达以抑制食管癌移植瘤的生长。齐元富等<sup>[19]</sup>检测不同浓度的六神丸含药血清对人肺癌A549细胞的影响,结果显示六神丸含药血清对肺癌A549细胞的增殖具有抑制作用,且抑制程度与浓度呈正相关,其作用机制与六神丸下调VEGF的表达有关。研究表明Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在肿瘤形成、侵袭、转移和耐药方面起着至关重要的作用<sup>[20]</sup>。蔡杰等<sup>[21]</sup>研究发现六神丸可抑制炎症相关性结肠癌的形成,其可能通过抑制 $\beta$ -catenin的表达从而抑制肠组织的恶性增殖。另有研究表明,六神丸通过抑制肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B炎症因子达到抑制食管肿瘤生长的效果<sup>[22]</sup>。

**2.2 促进肿瘤细胞凋亡** 细胞凋亡包括多个途径,凋亡基因Bcl-2家族是其中线粒体凋亡途径的主要调节因子,它影响一系列下游基因参与调控整个细胞凋亡<sup>[23]</sup>。天冬氨酸半胱氨酸酯特异性蛋白酶家族caspase-9能激活caspase-3,是细胞凋亡的启动因子;caspase-3的活化是细胞凋亡的中心环节,是细胞凋亡的最终执行者<sup>[24]</sup>。研究表明,六神丸可降低凋亡基因Bcl-2和Bcl-wmRNA、与耐药相关ABC转运载体超家族G亚家族第2号(ABCG2)、VEGF mRNA的表达,诱导人肝癌Hep3B细胞凋亡<sup>[25-27]</sup>。邹瑜等<sup>[28]</sup>探讨六神丸逆转人结肠癌耐阿霉素细胞株Lovo/Dox的机制时发现,六神丸可通过上调相关凋亡蛋白caspase-3、caspase-9、Cytochrome C和抑癌蛋白p53的表达而引起细胞株凋亡,从而逆转人结肠癌耐阿霉素细胞株Lovo/Dox的耐药蛋白P-gp表达。李秀荣等<sup>[29]</sup>研究不同浓度六神丸含药血清与

顺铂对肺癌A549细胞的作用,结果显示caspase-3阳性率与六神丸含药浓度呈正相关,survivin基因表达与六神丸含药浓度呈负相关,考虑六神丸通过上调caspase-3表达、下调survivin表达诱导细胞凋亡。

**2.3 抗肿瘤血管生成** VEGF、血小板衍生生长因子(PDGF)均为主要的促血管生成因子,通过抑制VEGF、PDGF表达可有效抗肿瘤血管生成<sup>[17]</sup>。齐元富等<sup>[30]</sup>研究发现,六神丸组、顺铂组及联合组相较于对照组均能有效抑制H22肝癌荷瘤小鼠PDGF与VEGF表达,且联合组抑制作用更强。黄利敏<sup>[31]</sup>通过体外实验观察六神丸含药血清对人肺癌A549细胞的作用,发现其可通过抑制Ras $\rightarrow$ Raf $\rightarrow$ MEK $\rightarrow$ MAPK信号转导途径而实现降低肺癌A549细胞VEGF的表达,从而达到抑制肿瘤血管生成的目的。

**2.4 抗肿瘤细胞转移** Sestrin 2在多种肿瘤中表达的降低可导致mTOR信号通路过度激活,导致细胞代谢和氧化应激失衡,从而促进肿瘤的增殖、生长、侵袭和转移<sup>[32]</sup>。鄢文等<sup>[33]</sup>发现六神丸通过激活Sestrin 2信号通路,抑制miR-19诱发的非小细胞肺癌细胞上皮-间质转化,从而抑制肿瘤细胞的转移。碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是一种细胞有丝分裂原和促血管生成因子,与肿瘤生长分化、浸润转移及血管生成密切相关,MVD能反映肿瘤血管生成以及血管生成的活跃程度,二者均是预测肿瘤侵袭转移、复发和预后的重要指标。黄利敏等<sup>[34]</sup>研究发现,六神丸可降低移植瘤组织bFGF、MVD的CD34表达,抑制Lewis肺癌自发性肺转移的发生及原发肿瘤、肺转移瘤的生长。细胞外基质(ECM)是癌细胞浸润与转移必须突破的组织屏障,张远<sup>[35]</sup>研究发现,六神丸可通过抑制肿瘤细胞对ECM的破坏而发挥抑制食管癌细胞浸润转移的作用。另有研究表明,Src-3/miR-497/Cyclin D2介导的上皮间质转化(EMT)可能是结肠癌肝转移机制之一,高表达类固醇受体辅助活化因子-3(Src-3)可以促进肿瘤组织的增殖和肝转移,而六神丸可下调细胞中Src-3蛋白的表达<sup>[36]</sup>。

**2.5 逆转耐药性** 多药耐药基因MDR1表达的膜转运蛋白P-糖蛋白参与的化疗药物逆向转运是多药耐药发生的重要机制之一<sup>[37]</sup>。李海燕<sup>[38]</sup>以六神丸及其成分蟾酥的含药血清作用于人红白血病耐阿霉素细胞株(K562/DOX细胞),结果表明其皆可通过下调MDR1 mRNA表达以逆转K562/DOX细胞的耐药性。

**2.6 缓解放化疗损伤** 在杀灭肿瘤细胞的同时,化疗也会导致诸多不良反应和并发症,包括全身性损害、血液系统损害、呼吸系统损害、神经系统损害、肝肾功能损害等<sup>[39]</sup>。陶珊珊等<sup>[40]</sup>研究发现六神丸含

服可有效改善紫杉醇化疗引起的神经病理性疼痛反应,且明显缓解大鼠肝脏炎症,减少化疗药物对肝组织的损伤。放射性肺损伤是胸部肿瘤放疗后常见的并发症,郑琦等<sup>[41]</sup>研究发现六神丸可下调血清TNF- $\alpha$ 及白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 水平以减轻放射性肺炎大鼠局部肺损伤的程度。

### 3 六神丸抗肿瘤作用临床研究

3.1 抑制肿瘤增殖、转移 郝桂莹<sup>[42]</sup>发现六神丸联合化疗在抑制肿瘤转移方面效果优于单纯化疗,有显著的抗肿瘤转移作用,且显著提高了患者生存率和生活质量,改善了患者身体状况,并减少不良反应的发生。刘恭喜<sup>[43]</sup>发现六神丸联合干扰素和羟基脲治疗慢性粒细胞性白血病可明显抑制骨髓增殖和降低Ph染色阳性率,改善患者的临床症状及提高生活质量。

3.2 缓解放化疗不良反应 齐元富等<sup>[44]</sup>运用六神丸联合化疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)可有效减轻化疗引起的如恶心呕吐、白细胞减少等不良反应。王秀娟<sup>[45]</sup>运用六神丸联合奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶方案治疗中晚期胃癌可明显缓解患者腹胀、腹痛、食欲减退、疲倦乏力等症状,改善身体状况并提高生活质量。张慧等<sup>[46]</sup>发现顺铂+紫杉醇化疗方案加用六神丸治疗局部晚期食管癌与单用顺铂+紫杉醇化疗方案的近期有效率比较差异无统计学意义,但联合治疗组患者生活质量有明显改善,不良反应发生率也明显降低。詹行闻<sup>[47]</sup>运用人参半夏汤联合六神丸治疗Ⅲ、Ⅳ期食管癌患者,与单用替吉奥(替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西)胶囊治疗的对照组患者进行比较,结果显示中药组呃逆暖气、吞咽梗阻、食欲减退等症状缓解程度明显优于对照组,且在提高患者免疫力、稳定并增加体质量等方面效果显著。黄美琴等<sup>[48]</sup>发现益气养阴汤联合六神丸能延缓头颈部恶性肿瘤患者口腔黏膜反应的出现,减少放疗引起的不良反应。

3.3 缓解癌痛 陈立新等<sup>[49]</sup>在三阶梯止痛法基础上加用六神丸干预癌痛7 d,结果表明联合治疗组疼痛缓解率明显高于单用三阶梯止痛法治疗组,不良反应发生率也明显降低。蔡皎皓等<sup>[50]</sup>发现六神丸在减少阿片类药物使用量、降低疼痛数字评分(NRS)、减少不良反应发生、提高生活质量等方面具有显著疗效。

### 4 结语

中医学认为,癌毒是导致恶性肿瘤的病邪之一,清热解毒、化痰软坚、逐瘀散结、活血化瘀、利湿消肿等是基于癌毒理论的攻毒之法<sup>[51]</sup>。六神丸属于攻毒法的代表方剂,其作用机制主要有抗肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、逆转细胞耐

药、抑制肿瘤细胞转移,并可减轻放化疗带来的不良反应,改善患者身体状况,提高生活质量。虽然六神丸在肿瘤治疗中应用较广,但因其组成中存在少量毒性成分,尚缺少大样本临床随机对照试验评估其安全用量及用法,且其药效成分之间的配伍增效及减毒机制尚缺乏系统研究。因此,本研究团队将系统研究六神丸各药味之间的相互药理学作用机制,探索其临床治疗肿瘤的安全用量范围,为临床进一步应用提供参考。

### 参考文献

- [1] 马一平.吴门中药著名老字号沿革[J].中医药文化,2014,9(1):36.
- [2] 王雪蕊,徐霄龙,陈奕杉,等.六神丸的现代药理学及临床研究进展[J].中国临床医生杂志,2021,49(10):1158.
- [3] 裴迎霞,郑琦,侯炜,等.六神丸抗肿瘤作用的研究进展[J].中医药导报,2018,24(8):40.
- [4] 董俊,翟笑枫.蟾酥活性成分抗肿瘤作用及其机制研究进展[J].中国生化药物杂志,2015,35(4):181.
- [5] 陈稀烦,魏晓炎,侯乐萍.华蟾素对肺癌大鼠PI3K/AKT信号通路的抑制作用[J].中国现代应用药学,2020,37(4):425.
- [6] 徐瑞成,陈小义,陈莉,等.蟾蜍灵诱导白血病HL-60细胞分化及相关基因表达[J].中草药,2002,33(2):151.
- [7] 陈瀛澜,郝艳艳,郭夫江,等.蟾酥化学成分及药理活性研究进展[J].中草药,2017,48(12):2579.
- [8] 王文花,祝丽丽,单泽松,等.清开灵有效成分牛黄胆酸对体外培养肝癌细胞HepG2 uPAR的影响[J].山东中医药大学学报,2013,37(2):153.
- [9] 黄芳.牛黄对胃癌细胞BGC-823增殖抑制、诱导凋亡的实验研究[D].长沙:中南大学,2013.
- [10] 宋玲玲,韩冬月,林瑞超,等.矿物药雄黄的研究进展[J].中国中药杂志,2019,44(3):433.
- [11] 黄青萍,盘红梅.珍珠的药理作用及临床应用[J].时珍国医国药,2000,11(6):564.
- [12] 齐娜,段文娟,李雅婧,等.麝香酮药理作用的研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(8):3042.
- [13] 孟照华,单礼成,曾家修,等.皮下埋藏麝香对BALB/c纯系小鼠恶性肿瘤生长影响的实验研究[J].中国肿瘤临床,1998,25(11):834.
- [14] 滕振飞,朱磊,张恒柱,等.天然冰片开放血-脑屏障及潜在抑制肿瘤作用机制的研究进展[J].临床神经外科杂志,2021,18(5):597.
- [15] 陈琦,李小军,贾美美,等.六神丸体外抗肝癌活性[J].中国医院药学杂志,2014,34(19):1627.
- [16] 蔡国琴,张聪,郑礼.六神丸体内抗肿瘤药效学研究[J].中成药,2012,34(6):1163.
- [17] 王伟,殷小涛,田仁礼,等.以VEGF及VEGFR2为靶位的抗肿瘤血管生成主动免疫治疗的研究进展[J].现代生物医学进展,2013,13(8):1567.

- [18] 张慧,黄立中,田莎,等.构建食管癌移植瘤模型及不同剂量六神丸干预后的微血管密度变化[J].中国组织工程研究,2015,19(5):766.
- [19] 齐元富,郑祎,黄利敏.六神丸对人肺癌A549细胞血管内皮生长因子表达的影响[J].中医药信息,2014,31(4):104.
- [20] KRISHNAMURTHY N, KURZROCK R. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in cancer: update on effectors and inhibitors[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 62: 50.
- [21] 蔡杰,包益洁,于卉,等.六神丸抑制AOM/DSS诱导小鼠炎症相关性结肠癌的作用[J].武警后勤学院学报(医学版),2015,24(6):424.
- [22] 龚辉,张慧,黄立中,等.六神丸对食管癌裸鼠移植瘤的作用及基于炎性微环境的机制研究[J].中南药学,2016,14(1):8.
- [23] 裴彩霞,汪晓敏,吴永灿,等.桔梗皂苷D通过Bax/Bcl-2/Caspase-3信号通路抑制细胞凋亡保护急性肺损伤的机制研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(10):3551.
- [24] ODONKOR C A, ACHILEFU S. Modulation of effector caspase cleavage determines response of breast and lung tumor cell lines to chemotherapy[J]. Cancer Invest, 2009, 27(4):417.
- [25] 梁世霞,刘正芸,余丽梅,等.六神丸和砷化合物对人肝癌Hep3B细胞增殖的影响[J].遵义医学院学报,2016,39(6):558.
- [26] 黄立中,张慧,田莎,等.六神丸对食管癌移植瘤细胞凋亡指数及B淋巴细胞瘤-2基因的影响[J].吉林中医药,2015,35(1):53.
- [27] 张慧.六神丸对人食管癌裸鼠移植瘤的抑制作用及抗血管生成等机制的研究[D].长沙:湖南中医药大学,2011.
- [28] 邹瑜,袁玉霞,贺雪,等.六神丸逆转人结肠癌耐阿霉素细胞株Lovo/Dox机制的初步研究[J].上海中医药杂志,2017,51(4):90.
- [29] 李秀荣,李慧杰,王秀娟.六神丸对肺癌A549细胞Caspase-3及Survivin表达的影响[J].中医学报,2013,28(4):469.
- [30] 齐元富,李慧杰,李静.六神丸对H22肝癌腹水移植瘤PDGF与VEGF表达的影响及相关机制探讨[J].世界中医药,2013,8(1):69.
- [31] 黄利敏.六神丸抗肺癌血管生成及信号转导途径的实验及临床研究[D].济南:山东中医药大学,2012.
- [32] 戴胜杰,陈豪,楼彬,等.基于Sestrin 2通过mTOR信号通路调节胰腺癌上皮-间质转化过程的实验研究[J].肝胆胰外科杂志,2021,33(6):340.
- [33] 鄢文,靳文,王昂,等.Sestrin2在miR-19诱导的非小细胞肺癌细胞上皮-间质转化中的表达及六神丸干预研究[J].国际医药卫生导报,2017,23(5):626.
- [34] 黄利敏,刘寨东,齐元富,等.六神丸对Lewis肺癌模型小鼠移植瘤bFGF、CD34表达的影响[J].山东中医杂志,2011,30(10):727.
- [35] 张远.六神丸对食管癌细胞浸润转移的影响及其相关机制的研究[D].长沙:湖南中医药大学,2013.
- [36] 邱艳艳.基于SRC-3途径探讨六神丸抑制结肠癌转移的机制[D].上海:上海中医药大学,2019.
- [37] 柳丹,李珊,赵红艳,等.多药耐药基因MDR1和细胞自噬在肿瘤多重耐药机制中的研究进展[J].中国现代医学杂志,2018,28(24):38.
- [38] 李海燕.六神丸及其成分蟾酥对K562/DOX细胞的增殖和MDR1基因表达的影响[J].辽宁中医杂志,2012,39(7):1409.
- [39] 王睿晴,张艳华,刘红.1946例肿瘤患者化疗及相关药品不良反应临床分析[J].中国药物应用与监测,2018,15(1):36.
- [40] 陶珊珊,李玉桑.六神丸含服对炎性和神经病理性疼痛的治疗作用[J].绿色科技,2017(10):211.
- [41] 郑琦,侯炜,王家伟,等.六神丸治疗大鼠放射性肺炎的机制研究[J].世界中医药,2019,14(12):3173.
- [42] 郝桂莹.六神丸抗恶性肿瘤术后转移的临床研究及对整合素 $\beta$ 1、上皮钙黏素影响的实验研究[D].济南:山东中医药大学,2011.
- [43] 刘恭喜.六神丸治疗慢性粒细胞白血病慢性期的临床观察[D].济南:山东中医药大学,2016.
- [44] 齐元富,郑祎,侯倩倩.六神丸以毒攻毒治疗非小细胞肺癌临床研究[J].辽宁中医杂志,2013,40(1):6.
- [45] 王秀娟.六神丸联合化疗治疗中晚期胃癌的临床与诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究[D].济南:山东中医药大学,2011.
- [46] 张慧,黄立中,李阳,等.六神丸联合同步放化疗治疗局部晚期食管癌的临床观察[J].中南药学,2015,13(1):106.
- [47] 詹行闻.人参半夏汤联合六神丸治疗Ⅲ-Ⅳ期食管癌的临床疗效观察[D].长沙:湖南中医药大学,2018.
- [48] 黄美琴,施志琴,张汉新,等.益气养阴汤联合六神丸防治头颈部肿瘤放射性口腔黏膜反应的疗效观察[J].四川中医,2011,29(8):72.
- [49] 陈立新,张建华,黄秀峰.六神丸配合三阶梯止痛法治疗癌性疼痛疗效观察[J].承德医学院学报,2016,33(2):129.
- [50] 蔡皎皓,沈淑荣,吴林锋,等.六神丸联合盐酸羟考酮缓释片治疗中重度癌痛疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2015,25(8):744.
- [51] 郑文利,李慧杰,裴可,等.基于癌毒理论探讨攻毒类中药在恶性肿瘤治疗中的应用[J].中医药信息,2019,36(4):98.

第一作者:韩珊珊(1991—),女,硕士研究生在读,中西医结合临床专业(肿瘤方向)。

通讯作者:刘寨东,医学博士,主任医师,硕士研究生导师。zdliu74@163.com

收稿日期:2022-02-12

编辑:傅如海 蔡强