

冠心病新药黄芪总苷氯化钠注射液 I 期人体 耐受性临床研究*

邹冲, 刘芳, 蒋萌, 熊宁宁, 高维敏, 俞景梅, 殷俊刚, 邹建东, 方祝元[△]

南京中医药大学附属医院 江苏省中医院(南京 210029)

【摘要】目的 观察健康受试者对黄芪总苷氯化钠注射液的安全性和耐受性,为该药 II 期临床试验安全的用药剂量范围提供参考。**方法** 选择 62 例健康受试者为研究对象,依次开展单次给药和连续给药耐受性临床试验。其中单次给药 26 例,设 6 个剂量组,分别为 100 mL、200 mL、300 mL、400 mL、500 mL 和 600 mL,每日给药 1 次,静脉滴注。多次给药 36 例,设 4 个剂量组,分别为 500 mL、400 mL、300 mL 和 200 mL,每日给药 1 次,连续给药 7 d。观察指标:服药期间和服药结束后 3 d 或 7 d 后的不适症状、生命体征和安全性指标等,进行统计分析。**结果** 62 例健康受试者共有 31 例出现 40 例次不良事件,23 例次判断为轻度不良反应,4 例次中度不良反应。其中单次给药剂量有 9 例受试者出现 9 例次不良事件,7 例次不良反应;多次给药 500 mL、400 mL 剂量组 10 例 14 例次不良事件,9 例 12 例次不良反应;多次给药 300 mL、200 mL 剂量组 12 例 17 例次不良事件,判断为轻度不良反应为 3 例次。不良反应主要表现为:肝功能异常(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血清总胆红素的轻度升高),血钾偏低,尿红细胞计数升高,皮疹,静脉炎等。**结论** I 期耐受性临床试验单次给药最大耐受量为 600 mL;多次给药 7 d,每日最大耐受量为 400 mL,建议 II 期临床试验参考本实验结果设计剂量分组,观察其对冠心病患者治疗的临床疗效及安全性。

【关键词】 冠心病 黄芪总苷 I 期 耐受性临床研究

Safety and Tolerance of Healthy People to Injection of Astragalosides——a New Drug for Coronary Heart Disease
ZOU Chong, LIU Fang, JIANG Meng, XIONG Ning-ning, GAO Wei-min, YU Jing-mei, YIN Jun-gang, ZOU Jian-dong, FANG Zhu-yuan[△]. Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Jiangsu Provincial Hospital of TCM, Nanjing 210029, China

[△] Corresponding author, E-mail: zch816050@126.com

【Abstract】 Objective To assess the safety and tolerance of healthy volunteers to astragalosides injection (AGI), and to determine a safe dose range for phase II clinical trial. **Methods** A total of 62 healthy volunteers participated in this study, with 26 being given a single AGI of 100 mL, 200 mL, 300 mL, 400 mL, 500 mL, or 600 mL and 36 subjects being given 500 mL, 400 mL, 200 mL or 300 mL of AGI once a day for 7 d. Discomforts, symptoms, vital signs and safety problems were recorded 3 d and 7 d after the administration of AGI. The results were analyzed. **Results** Of the 62 participants, 40 adverse events (AEs) were reported by 31 participants, which included 23 mild adverse reactions (ADRs) and 4 moderate ADRs. Nine AEs were reported by 9 participants with single AGI, including 7 ADRs. Fourteen AEs were reported by 10 participants with 500 mL and 400 mL multiple AGI, including 12 ADRs occurred in 9 participants. Seventeen AEs were reported by 12 participants with 300 mL and 200 mL multiple AGI, including 3 mild ADRs. The main ADRs included abnormal liver function [slightly elevated glutamic pyruvic transaminase (ALT), glutamic oxaloacetic transaminase (AST), and serum total bilirubin (TBil)], low blood potassium, increased urine red blood cell count, rash, and phlebitis. **Conclusion** The maximum tolerance is 600 mL for single-dose treatment, and 400 mL for multiple-dose (7 d). The dose guidance given in this study should be examined its effects and safety in patients with coronary heart disease in phase II clinical trial.

【Key words】 Coronary heart disease Total astragalosides Phase I clinical trial Safety and tolerance study

黄芪为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的根,《神农本草

经》描述该药具有补气升阳、利水消肿,益胃固表及托疮生肌等作用,已被广泛应用于胸痹、心悸、水肿等多种疾病,具有副作用小、安全、有效、经济的特点^[1-2],其化学成分主要包括皂苷类、多糖类及黄酮类等^[3-4],黄芪甲苷是从黄芪中分离的属于皂苷类的一种化合物,动物实验结果显示该成分具

* 国家科技部重大新药创制课题(No. 2012ZX093009-002)资助

[△] 通信作者, E-mail: zch816050@126.com

有抗氧化^[5]、抗心肌缺血^[6-7]、保护心肌细胞的线粒体^[8]、正性肌力^[9]、改善心肌肥厚^[10]、促进血管新生等作用^[11],在冠心病、心律失常等心血管病领域发挥着积极的治疗作用。

黄芪总苷氯化钠注射液是中药黄芪经提取总皂苷而制成的注射剂。药效学研究显示,该药能够增加冠状动脉血流量和心输出量,减少心肌耗氧量,对急性心肌缺血有较好的改善作用。长期毒性结果显示,黄芪总皂苷注射液对犬的安全剂量>30.00 mg/kg(相当于推荐临床剂量的 60 倍),大鼠的安全剂量>45.0 mg/kg(相当于推荐临床剂量 90 倍)。该药物主要功效为益气养元、扶正祛邪、养心通脉、健脾利湿。拟用于冠心病、心绞痛等胸痹心痛症的治疗。本品的推荐临床用法用量为静脉滴注,100~200 mL/d,疗程 14 d。该药获国家食品药品监督管理局批准为中药第 5 类新药(批件号 2005L03157),试验药物经检验符合临床研究用质量标准(草案)。本研究 2012 年获得南京中医药大学附属医院伦理委员会的批件(批件号 2012NL-022)。现将 I 期临床本药耐受性试验结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

观察对象:健康受试者,体质量指数(BMI)在 19~24 kg/m²之间,年龄 18~45 岁,无烟酒嗜好,体格检查正常,血常规、生化(肝肾功能、血糖、血清总胆固醇、三酰甘油)、尿常规、大便常规+隐血、全胸片、心电图等各项检查均在正常范围。无 HIV 病毒感染病史,受试者签署知情同意书过程符合 GCP 规定。

排除标准:有严重的原发疾病;3 个月内使用过明确对人体脏器有损害的药物;近 3 个月内已经参加其他药物临床试验;怀疑或确有药物、酒精滥用史;过敏体质,如对 2 种食物或药物过敏史,或对本药组分过敏史者;妊娠、哺乳期妇女;智力障碍不能获得充分知情同意;根据研究者判断,具有入组可能性降低(如体弱等),或使入组复杂化的其他病变。

1.2 试验药物

试验药:黄芪总皂苷氯化钠注射液,每瓶含黄芪总苷 27 mg/L,规格为 100 mL/瓶。由山西振东泰盛制药有限公司生产,其提供的检验报告符合临床研究用质量标准(草案),批号与检验批号一致。

安慰剂:氯化钠注射液(含氯化钠 9 g/L),规格 100 mL/瓶,由山西振东泰盛制药有限公司提供。

1.3 临床试验方案

1.3.1 设计类型 参照改良 Blach well 法和 FDA NOAEL 法计算起始剂量和最大剂量,根据 Fibonacci 法递增设计单次给药每组剂量,设定单次给药耐受性试验的次最大耐受量为多次给药第 1 组剂量,如试验中半数受试者出现轻度不良反应,由研究者决定是否降一剂量组开展试验。

本试验共纳入 62 例受试者,分为单次给药与多次给药剂量组临床试验,其中单次给药 26 例,设 6 个剂量组,根据 Fibonacci 法递增爬坡剂量组。多次给药 36 例,设 4 个剂量

组,其中多次给药第 3、4 剂量组为随机、盲法、安慰剂对照设计。具体分组设计方案见表 1。

表 1 试验设计一览表

Table 1 Design of the trial

Dosage regimen	Dose/(mL/time)	Times	Experimental group/case		The placebo group/case	
			Male	Female	Male	Female
SD-1	100	1	1	1	0	0
SD-2	200	1	1	1	0	0
SD-3	300	1	3	3	0	0
SD-4	400	1	3	3	0	0
SD-5	500	1	3	3	0	0
SD-6	600	1	2	2	0	0
MD-1	500	7	4	4	0	0
MD-2	400	7	4	4	0	0
MD-3	300	7	4	4	1	1
MD-4	200	7	4	4	1	1

SD: Single-dose group; MD: Multiple-dose group

1.3.2 给药方法 采用输液泵控制输液速度,初始滴速为 1 mL/min(约 20 滴左右),观察 15 min,如无不适症状,每隔 15 min 增加 1 mL/min,依据《基础护理学》的要求一般患者输液滴速 40~60 滴/min(约 2~3 mL/min),心肺功能良好者可适当加快输液速度,但是,最大滴速需要控制在 4 mL/min 以下。

单次给药组:静脉滴注,1 次性给药。多次给药组:静脉滴注,每日给药 1 次,连续给药 7 d,安慰剂与对应的试验药物给药量和给药方式相同。

1.3.3 观察指标 人口学特征:姓名、年龄、性别、体质量、身高、民族、职业等。

一般情况:心率、呼吸、体温、血压以及其他体格检查。

安全性指标:血常规、肝功能〔谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转转移酶(γ-GT)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、乳酸脱氢酶(LDH)〕、肾功能〔血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)〕、水电解质(Na⁺、K⁺、Cl⁻)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、血浆纤维蛋白原测定(Fg)、尿常规、大便常规及隐血试验、心电图。

筛选理化检查指标:尿妊娠试验(育龄期女性)、乙肝表面抗原(HBsAg)、全胸片、心电监护(监测心率)。

不良反应观察指标:局部刺激症状、不适症状、过敏反应、阳性体征及异常有临床意义的理化检查结果。

1.3.4 试验流程

1.3.4.1 筛选 试验前 10 d 内签署知情同意书后完成病例的筛选。经筛选符合方案纳入标准且不符合排除标准的受试者方能入组,所有入组受试者在给药前 1 d 下午入住 I 期病房住院观察,按照统一饮食配送。

1.3.4.2 试验期及随访 单次给药组:给药后在 I 期病房内住院观察 24 h,门诊随访 3 d。耐受性反应观察:给药前 30 min,给药后 30 min、1 h、2 h、3 h、4 h、8 h、12 h、24 h 观察并记录体温、呼吸、血压、心率和不良事件。安全性指标:给药前及给药后第 24 h、72 h 检测。

多次给药组: I 期病房内连续住院观察 7 d,门诊随访观

察 7 d。耐受性反应观察：每天记录给药前 30 min，给药后 1 h、2 h、4 h、8 h、12 h 的体温、呼吸、血压、心率和不良事件。安全性指标：首次给药前，首次给药后第 4、8、10 d 各检查 1 次。心电监护：观测心率。每次给药前 15 min、给药后每 30 min 记录 1 次，至给药结束。

1.3.5 终止、退出与剔除标准 终止标准：剂量递增过程中半数受试者出现了轻度不良反应，由研究者与申办者讨论是否终止；剂量增加过程中出现了严重不良反应；达到设计的最大剂量，即使未出现不良反应，也应该终止试验。

退出标准：受试者依从性较差，不能按照方案要求用药；试验过程中违背方案，使用影响试验判断的药物或食物；受试者主动提出退出临床试验。

剔除标准：受试者符合排除标准，不符合纳入标准；受试者入组试验后没有任何数据；未按照要求使用试验药物。剔除受试者由统计人员及主要研究者讨论判断。

1.3.6 不良反应观察 不良事件指受试者在试验用药后出现的不良医学事件，并不一定与试验药物有因果关系。不良反应是通过对临床试验过程中发生的不良事件与试验药物因果关系来判断，依据 2002 卫生部药品不良反应监察中心制订的标准，按“肯定、很可能、可能、可疑、不可能”5 级分类。前 4 级判断与试验药物相关。如试验中出现严重不良事件，按照有关法规的要求，及时上报。不良事件的程度分为轻、中、重 3 个等级，轻度为受试者可忍受，不影响治疗，不需要特别处理，对受试者康复无影响；中度为受试者难以忍受，需要撤药中止试验或做特殊处理，对受试者康复有直接影响；重度为危及受试者生命，致死或致残，需立即撤药或做紧急处理。

1.3.7 质量控制 研究团队执行我院制定的《I 期临床试验管理制度与 SOP》，包括心电监护的使用、输液泵的使用、血压的测定、不良反应的处理等标准操作规程(SOP)，采用信息化技术，研究者及时、规范、准确、真实的采集电子源数

据，质量管理员实时动态监督临床试验过程，保证试验遵循方案、依法法规，提升研究者质量。

1.3.8 统计学方法 包括受试者入组、脱落和剔除情况，基线特征及安全性分析。由于受试者例数较少，应结合专业分析单例不良反应结果。定性指标以百分率、频数表或构成比描述；定量指标以均数、标准差，或最大值、最小值、中位数描述。

2 结果

2.1 试验完成情况

共入组 62 例受试者，其中单次给药 6 个剂量组 26 例；多次给药 4 个剂量组 36 例。无退出和剔除，62 例受试者均完成临床试验。

2.2 基线资料

各剂量组受试者人口学资料、生命体征符合试验方案规定的人选受试者标准，无重要的既往病史和药物过敏史。有安慰剂对照组的剂量组各基线指标差异无统计学意义。

2.3 生命体征

各观察时点体温、心率、心律、呼吸、血压均未见有临床意义的异常值。

2.4 不良反应观测情况

见表 2 和表 3。62 例受试者共有 31 例受试者出现 40 例次不良事件，其中 23 例次为轻度不良反应，4 例次为中度不良反应(3 例皮疹，1 例 ALT 轻度升高，经药物治疗均消失)，13 例次不良事件与试验药物无关。多次给药第 1、2 剂量组 10 例 14 例次不良事件，9 例 12 例次不良反应；多次给药第 3、4 剂量组 12 例 17 例次不良事件，3 例次轻度不良反应。不良反应主要表现为：肝功能异常(ALT、AST、TBil 轻度升高)，血 K⁺ 偏低，尿红细胞计数升高，皮疹，静脉炎等。单次给药剂量组共出现 9 例受试者 9 例次不良事件，其中 8 例次不良反应，7 例次判断为轻度不良反应，1 例次考虑采用

表 2 连续给药不良事件情况一览表

Table 2 Adverse events in participants with multiple AGI

Index	MD-1/ case (times)	MD-2/ case (times)	MD-3/ case (times)	MD-4/ case (times)	Placebo/ case (times)
Abnormal liver function					
ALT elevation	0	0	1 (1)	0	1 (1)
Serum TBil elevation	4 (4)	0	0	1 (1)	1 (1)
Serum potassium reduction	2 (2)	0	0	0	0
Others	1 (1)	1 (1)	0	0	0
Other laboratory indexes					
Blood leukocyte count reduction	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)	0
Blood leukocyte count elevation	0	0	0	0	1 (1)
Urine red blood cell count elevation	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Urine white blood cell countelevation	0	0	0	4 (4)	0
Rorutine urine test dysfunction	0	0	0	1 (1)	0
Symptomatic adverse events					
Rash	2 (2)	1 (1)	0	0	0
Phlebitis	0	0	1 (1)	0	0
Upper respiratory tract infection	0	1 (1)	0	0	0
Increased temperature	1 (1)	0	0	0	0

MD: Multiple-dose group

表 3 单次给药不良事件发生情况一览表

Table 3 Adverse events in participants with a single AGI

Index	SD-1/ case (times)	SD-2/ case (times)	SD-3/ case (times)	SD-4/ case (times)	SD-5/ case (times)	SD-6/ case (times)
Abnormal liver function						
Serum TBil elevation	0	0	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
ALT elevation	0	0	0	1 (1)	0	0
AST elevation	0	0	1 (1)	0	0	0
Blood leukocyte count reduction	1 (1)	0	0	0	0	0
Urine red blood cell count elevation	0	0	0	0	0	1 (1)

SD: Single-dose group

药物治疗后不良反应消失,判断为中度不良反应,还有 1 例次不良事件判断与试验药物无关。

3 讨论

本项研究是根据国家食品药品监督管理局 2005L03157 号批文要求,按照《中药新药临床研究的技术要求》《药物临床试验质量管理规范》(GCP)、《中药新药临床研究指导原则》和《药品注册管理办法》结合黄芪皂苷氯化钠注射液的组成、主治、效学和毒理学资料设计并实施。

本试验起始剂量估算采用改良的 Blackwell 和美国食品药品监督管理局(FDA)推荐的 NOAE 法推算最小起始剂量(以黄芪皂苷计),鉴于前期动物试验长期毒性试验中未发现任何毒性,Beagle 犬长毒最大耐受剂量>30 mg/kg,假设最大耐受剂量为 30 mg/kg,初始剂量取其 1/60 为 0.5 mg/kg,推算体重为 60 kg 的人剂量为 30 mg/人。最大耐受量的确定依据动物长期毒性试验中最大耐受量的 1/5~1/2,按照正常健康受试者 60 kg 计算为 360 mg;腹腔注射对大鼠的安全剂量>45.0 mg/kg(相当于推荐临床剂量 90 倍),按照正常健康受试者 60 kg 计算为 540 mg,相当于制剂 2 000 mL(20 瓶)。结合临床用药的可操作性和用药习惯,确定本次试验的最大耐受剂量为 600 mL。

单次给药耐受性试验结果显示:单次给药 26 例受试者中共出现 8 例次轻度不良反应,表现为 TBil 升高 1.7~4.7 μmol/L、ALT 升高 5 U/L,尿红细胞计数升高 1 μL⁻¹。该不良反应程度较轻,不能完全排除受试者自身波动所致,因此判断等级较低。其中,单次给药第 4 组(剂量为 400 mL)出现半数轻度不良反应,按照方案终止标准,本应该终止试验,但考虑到 2 例受试者为单次给药后 72 h 出现 TBil 较正常值稍偏高,1 例偏高 1.7 μmol/L,另 1 例偏高 7.1 μmol/L,且该例受试者给药前也较正常值偏高 3.6 μmol/L,当时判断无临床意义入组,因此,本组 3 例不良事件中的 2 例受试者不能排除为自身波动所致,经研究者和申办者讨论后,决定继续递增剂量开展耐受性试验。500 mL、600 mL 剂量组未出现半数不良反应,确定单次给药最大耐受量为 600 mL。

多次给药第 1 组选择单次给药次最大耐受剂量 500 mL/d,在该组试验中出现半数轻度不良反应,表现为皮疹、TBil 升高 1.3~18.5 μmol/L、ALT 升高 32 U/L、血 K⁺降低 0.07~0.19 mmol/L,按照方案要求,降低一档剂量,设

定为 400 mL/d,6 例受试者共出现 1 例 ALT 升高 1 U/L、皮疹,该剂量组不良反应程度较轻,并未超过半数,设定为多次给药最大耐受剂量。理论上本试验可以结束,但是,鉴于已经上市的心血管类中药注射剂较多,占全部剂型的 38.09%^[12],目标人群涉及心肌梗死及合并休克、心律失常、冠心病、心绞痛等的中药注射液,已获得批准生产的有 70 种左右^[13]。近年来,文献时有报道中药注射液的不良反应情况,如肝功能异常、过敏反应等^[14-15]。为了给黄芪皂苷氯化钠注射液的新药申报提供充分的安全性数据,更好地确定患者用药的安全剂量,我们决定继续进行连续给药 300 mL、200 mL 剂量组的临床试验。

多次给药 300 mL、200 mL 剂量组设计为随机、单盲、安慰剂对照的试验。增加该 2 组试验的理由为:①该药拟治疗人群为冠心病心绞痛患者,该类疾病多为中老年人,肝肾功能较健康人差,且长期服用的基础用药如硝酸酯类、他汀类等对肝肾功能也有不同程度的损害。本试验出现少量受试者肝功能异常情况;②多次给药 500 mL 剂量组 2/8 出现血钾偏低,冠心病心绞痛患者易出现室性心律失常,低钾容易诱发恶性心律失常。③考虑出现的不良反应程度较轻,除了单次给药 400 mL 剂量组(1 例),出现于给药后 72 h,ALT 最高值 86 U/L,经药物治疗,21 d 后恢复正常;多次给药 400 mL 剂量组(1 例),出现于首次给药后第 10 天,ALT 值为 42 U/L,未经任何处理,次日恢复正常。3 例皮疹,经过药物治疗消失。余不良反应未经任何处理,在短期内消失,不能排除为受试者自身波动所致,因此,设计为单盲、安慰剂对照的试验。由于该制剂为静脉给药,安慰剂难以模拟,本试验为单盲设计,即对受试者设盲。为了尽可能地排除主观上的偏倚,采取对研究者、研究护士与药品管理隔离的方法。具体措施如下:一名研究护士配药,采用统一的避光输液器,并在输液瓶上外罩避光套,药品管理员按随机编码在输液瓶上标明受试者编码,一名研究者进行核对。另一名护士按照受试者编码进行给药及护理记录,其他研究者进行临床安全性观察,客观记录有关观察信息;各方不得询问患者的试验组别。

试验结果显示:54 mg(200 mL)剂量组和安慰剂组各有 1 例 ALT 轻度升高,且升高幅度为 1 U/L,不能排除个体波动所致,判断与试验药物的关系可疑。1 例受试者发生轻度静脉炎,与试验药物的关系可能相关。300 mL 剂量组未出现不良反应。与连续给药 500 mL、400 mL 剂量组出现多例

肝功能轻度异常相比,降低剂量后,300 mL、200 mL 剂量组 20 例受试者中只发现 1 例 ALT 比正常值高 1 U/L,分析出 现肝功能异常可能与剂量有一定的关系,但考虑样本量较 小,同时肝功能指标升高幅度较低,也不能完全排除与个体 波动相关。在以后的研究中尚需要进一步讨论。

本试验通过对健康受试者对黄芪总皂苷氯化钠注射液 的人体耐受性观察,初步确定单次给药最大耐受量为 600 mL,多次给药最大耐受量为 400 mL,给药 7 d。试验中 未出现严重不良事件。鉴于在本试验中出现了一些如肝功 能轻度异常、低血钾情况,虽然不能肯定与试验药物有关,但 为了安全起见,在 II 期临床试验中建议开展随机、盲法、阳性 药物对照的临床试验,在确定其临床疗效的同时,加强对肝 功能、血钾、皮疹等不良反应的观察,为冠心病的治疗提供安 全有效的治疗手段,以临床关键问题为切入点,着力推进中 医药创新,促进中医药事业蓬勃发展。

参 考 文 献

[1] REN S, ZHANG H, MU Y, *et al.* Pharmacological effects of astragaloside IV: a literature review. *J Tradit Chin Med*, 2013,33(3):413-416.

[2] 刘 辉,王 宁,梁宏亮. 黄芪甲苷后处理对乳鼠心肌细胞 缺氧复氧损伤的作用研究. *现代生物医学进展*,2014,14(17): 3223-3225.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 年版一部. 北 京:中国医药科技出版社,2010:283-284.

[4] HE P, LIZ Y, FAN SC, *et al.* Differences between Hengshanhuangqi and Chuanhuangqi based on metabolomics and ITS sequences. *Acta Pharm Sin*, 2013, 48(10): 1595- 1601.

[5] HU JY, HAN J, CHU ZG, *et al.* Astragaloside IV

(上接第 804 页)

[17] ZHUANG H, YANG ZG, WANG ZQ, *et al.* Features of time-intensity curve parameters of colorectal adenocarcinomas evaluated by double-contrast enhanced ultrasonography: initial observation. *Eur J Radiol*,2012,81(4):677-682.

[18] 温小恒,杨爱明,钱家鸣. 超声微探头在大肠癌术前诊断中 的价值. *胃肠病学和肝病杂志*,2008,17(6):444-445.

[19] 刘 焱,梁 蕾,仲 挥,等. 逆行保留灌肠法结合实时超声 造影对结肠病变的诊断价值. *医疗设备信息*,2014,29(9):8- 11.

[20] 蒋国旭,陈榴斌,杨 楠,等. 超声造影在结肠癌术前分期的 临床研究. *中国保健营养*,2012,22(8):2459-2460.

[21] 施 红,蒋天安主编. *实用超声造影诊断学*. 北京:人民军医 出版社,2013:336-340.

[22] MACONI G, RADICE E, BAREGGI E, *et al.* Hydrosonegraphy of the gastrointestinal tract. *Am J Roentgenol*,2009,193(3):700-708.

[23] LIMBERG B. Diagnosis and staging of colonic tumors by conventional abdominal sonography as compared with hydrocolonic sonography. *N Engl J Med*,1992,327(2):65-69.

[24] CHUNG HW, CHUNG JB, PARK SW, *et al.* Comparison of hydrocolonic sonography accuracy in preoperative staging between colon and rectal cancer. *World J Gastroenterol*,

attenuates hypoxia-induced cardiomyocyte damage in rats by upregulating superoxide dismutase-1 levels. *Clin Exp Pharm Physiol*,2009,36(4):351-357.

[6] HERRMANN JE, HEALE J, BIERAUGEL M. *et al.* Isoproterenol effects evaluated in heart slices of human and rat in comparison to rat heart *in vivo*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013,274(2):302-312.

[7] 黄 莉,王大伟,严 夏,等. 黄芪甲苷对缺血再灌注诱导 的大鼠心肌损伤及细胞自噬的调节作用. *中西医结合心脑血管 病杂志*,2015,13(6):752-754.

[8] 贺永贵,郑 恒,张国彬. 黄芪甲苷对 H₂O₂ 所致大鼠心肌 细胞线粒体损伤的保护作用及其机制研究. *中国药学杂志*, 2014,49(17):1519-1523.

[9] 王时光,徐 雁,陈晓虎. 黄芪甲苷对缺氧/复氧损伤 H9c2 心肌细胞的影响. *中药药理与临床*,2014,30(3):45-47.

[10] 张素萍,栾爱娜,鲁美丽. 黄芪甲苷对异丙肾上腺素诱导大 鼠心肌肥厚及过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子- α 的影响. *中药药理与临床*,2014,30(3):65-69.

[11] 许崇花,王洪新,唐富天. 黄芪甲苷对大鼠血管内皮细胞具 有直接保护作用. *中药药理与临床*,2015,31(1):50-54.

[12] 李焕婷,邱 敏,何静波,等. 临床心血管中成药应用分析. *包头医学院学报*,2014,30(2):31-33.

[13] 谭 菲,刘 东. 武汉地区 32 家医院 2010-2012 年心脑血管 类中药注射剂应用调查. *药物流行病学杂志*,2014,23(2): 112-116.

[14] 孙丽静,白丽华,赵 惠. 心脑血管疾病常用中药注射液 的不良反应. *临床合理用药杂志*,2014,7(1A):90-91.

[15] 王 淳,刘丽梅,宋志前,等. 心血管疾病常用中药注射液及 相关中药有效组分研究概况. *中草药*,2015,46(15):2315- 2318.

(2016-02-28 收稿,2016-05-16 修回)

编辑 汤 洁

2004,10(8):1157-1161.

[25] 王建国. 经腹超声在大肠癌定位诊断中的应用. *西南军医*, 2009,11(2):285-286.

[26] 吴明晓,王川予,郭发金. 彩色多普勒超声检查在老年人结 肠癌的应用价值. *中华临床医师杂志(电子版)*,2011,5(1): 101-105 [2016-04-26]. <http://www.zlyd.cbpt.cnki.net/WKB3/WebPublication/paperDigest.aspx?paperID=AF871C49-1E9A-420F-AC07-E2B4E6D8F5A3>.

[27] 廖胜日,陈敏华,张 晖. 结肠体表投影及肿瘤定位诊断. *中国临床医学影像杂志*,2001,12(1):28-30.

[28] 刘会斌. 结肠癌双重超声造影诊断与其微血管密度的相关 性研究. *中国医药指南*,2015,13(14):139-140.

[29] 关 旭,王锡山. 结肠癌术前定位手段及其意义. *中国实用外 科杂志*,2014,34(4):369-371.

[30] 刘海涛. 结肠癌超声造影应用进展. *武警后勤学院学报(医学 版)*,2015,24(7):589-592.

[31] 臧国礼. 大肠癌超声造影成像特点分析. *中国超声医学杂志*, 2008,24(3):279-281.

[32] 屠世良,邹寿椿,王 辉,等. 大肠多原发癌和大肠癌合并 其他器官恶性肿瘤临床分析. *中华胃肠外科杂志*,2002,5 (1):49-52.

(2015-12-29 收稿,2016-04-02 修回)

编辑 沈 进