

论著·临床研究

## 外周血 T 淋巴细胞、VEGF、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 在复方红豆杉胶囊辅助治疗卵巢癌疗效监测中的价值

金超超, 金 诺, 梅 芬<sup>△</sup>

(黄石市中心医院肿瘤科, 湖北黄石 435001)

**摘要:**目的 探讨外周血 T 淋巴细胞亚群、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 在复方红豆杉胶囊辅助治疗卵巢癌疗效监测中的价值。方法 选择 2012 年 3 月至 2014 年 4 月于该院接受卵巢癌根治术治疗并配合术后化疗的 44 例卵巢癌患者作为对照组, 选择 2014 年 5 月至 2016 年 4 月于该院接受复方红豆杉胶囊辅助治疗的 44 例卵巢癌患者作为观察组, 比较两组治疗效果, 检测治疗前后患者外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 百分率及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 的变化, 测定患者治疗前后 VEGF、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  水平的变化, 统计两组不良反应发生率。结果 观察组总缓解率高于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗前, 两组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 百分率及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 治疗后, 观察组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 百分率及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平高于对照组, IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF 水平均低于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组 I ~ II 级胃肠道反应、血尿、白细胞计数减少发生率低于对照组( $P < 0.05$ )。结论 复方红豆杉胶囊在卵巢癌化疗中辅助应用有其增效减毒效应, 可上调 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 百分率及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平, 下调 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF 水平, 优化化疗效果, 减轻不良反应。

**关键词:** 卵巢癌; 复方红豆杉胶囊; 免疫功能; 外周血 T 淋巴细胞; 炎症因子

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.07.017

**中图法分类号:** R446.62

**文章编号:** 1673-4130(2019)07-0831-04

**文献标识码:** A

### The value of T lymphocyte subsets, VEGF, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ in peripheral blood in monitoring the curative effect of Compound Hongdoushan Capsules on ovarian cancer

JIN Chaochao, JIN Nuo, MEI Fen<sup>△</sup>

(Oncology Department, Central Hospital of Huangshi city, Huangshi, Hubei 435001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the value of T lymphocyte subsets, vascular endothelial growth factors (VEGF), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in peripheral blood in monitoring the curative effect of Compound Hongdoushan Capsules on ovarian cancer. **Methods** 44 patients with ovarian cancer treated by radical operation of ovary cancer combined with postoperative chemotherapy in the hospital from March 2012 to April 2014 were enrolled as the control group and another 44 patients with ovarian cancer treated with Compound Hongdoushan Capsules in the hospital from May 2014 to April 2016 were enrolled as the observation group. The therapeutic effects were compared between the two groups, and changes of levels of T lymphocyte subsets such as CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in peripheral blood were detected before and after treatment. The changes of VEGF, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels were determined before and after treatment, and the incidence of side effects in the two groups was statistically analyzed. **Results**

The total remission rate of the observation group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in the levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and VEGF between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in the observation group were higher than those in the control group, and the levels of IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and VEGF in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence rates of grade I - II gastrointestinal reactions, hematuria and WBC count decline in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The adjuvant therapy with Compound Hongdoushan Capsules has synergistic and attenuated effects in the chemotherapy of ovarian cancer. It can increase the levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, reduce the expression of IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and

**作者简介:** 金超超, 女, 主治医师, 主要从事临床肿瘤学方面的研究。 <sup>△</sup> **通信作者,** E-mail: meigy145@163.com。

**本文引用格式:** 金超超, 金诺, 梅芬. 外周血 T 淋巴细胞、VEGF、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  在复方红豆杉胶囊辅助治疗卵巢癌疗效监测中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(7): 831-834.

VEGF, optimize the effects of chemotherapy and alleviate the side effects.

**Key words:** ovarian cancer; Compound Hongdoushan Capsules; immune function; peripheral blood T lymphocyte; inflammatory factor

卵巢癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤,手术仍为目前治疗卵巢癌的主要手段,同时配合术后化疗是巩固手术疗效的有效方式<sup>[1]</sup>,但化疗药物均有其一定程度的毒副作用,降低其耐受性<sup>[2]</sup>。而复方红豆杉胶囊则由红豆杉、红参、甘草等组成的中药复方制剂,属广谱抗癌新药,有消肿散结、活血散瘀之效。张晓炜<sup>[3]</sup>发现在肺癌患者化疗中辅助应用复方红豆杉胶囊有增效减毒的作用,但目前尚无其在卵巢癌中应用效果的研究报道,而且对复方红豆杉胶囊对卵巢癌患者免疫及炎症指标的调节作用的报道也较少。基于此,本研究旨在探讨复方红豆杉胶囊辅助治疗对卵巢癌化疗患者的效果,并且分析了外周血 T 淋巴细胞亚群、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )在复方红豆杉胶囊辅助治疗卵巢癌疗效监测中的价值,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 3 月至 2014 年 4 月于本院接受卵巢癌根治术治疗配合术后化疗的 44 例卵巢癌患者作为对照组。另外,选取 2014 年 5 月至 2016 年 4 月于本院接受复方红豆杉胶囊辅助治疗的 44 例卵巢癌患者作为观察组。纳入标准:经病理检查确诊为卵巢癌且均为卵巢上皮癌,临床分期为 III~IV 期;心肝肾肺功能基本正常;无药物过敏史或化疗药物使用禁忌证;预计生存期大于 6 个月;对研究内容知情且自愿签署研究同意书,临床资料完整。排除标准:合并严重心肝肾肺功能障碍;合并血液系统疾病;合并急慢性感染;既往接受抗肿瘤治疗;过敏体质;合并严重精神障碍者;参与其他临床试验者。对照组患者年龄 41~69 岁,平均(54.6±4.1)岁;临床分期:III 期 20 例,IV 期 24 例;病程 3~10 年,平均(6.1±2.1)年。观察组年龄 40~70 岁,平均(55.1±5.2)岁;临床分期:III 期 21 例,IV 期 23 例;病程 2~11 年,平均(6.3±2.3)年。两组基线资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 两组患者均接受卵巢癌根治术治疗,切除卵巢肿瘤,晚期卵巢癌行卵巢癌细胞减灭术联合淋巴结清扫术。术后均接受紫杉醇+卡铂化疗方案,第 1 天,静脉滴注紫杉醇(海口奇力制药股份有限公司) 100 mg/m<sup>2</sup>,溶于 500 mL 生理盐水内,静脉滴注 3 h;第 2 天,静脉滴注卡铂(辰欣药业股份有限公司),血药浓度-时间曲线下面积(AUC)=5,溶于 500 mL 5%葡萄糖中,持续滴注 5 h,每 3 周重复,持续化疗 4 个周期。化疗前均给予常规止吐、利尿、水化处理。观察组加用复方红豆杉胶囊(重庆赛诺生物药业股份有

限公司)辅助治疗,化疗过程中第 3 天,口服复方红豆杉胶囊,2 粒/次,3 次/天,共治疗 4 个周期。

**1.3 观察指标** (1)两组均于化疗 4 个周期后评定治疗效果。参照实体瘤治疗疗效评价标准<sup>[4]</sup>。完全缓解:可测病灶消失,维持超过 4 周;部分缓解:可测病灶直径缩小 $>50\%$ ,持续 4 周;稳定:可测病灶直径缩小 $\leq 25\%$ ,无新病灶出现;进展:可测病灶直径增加 $>25\%$ 或有新病灶产生。总缓解率=(完全缓解+部分缓解) $\times$ 总例数 $\times 100.0\%$ 。(2)外周血 T 淋巴细胞亚群检测。治疗前、治疗 4 个周期后均留取患者外周静脉血标本,采用流式细胞仪测定血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平的变化。(3)实验室指标观察。治疗前、治疗 4 个周期后均检测患者 VEGF、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平的变化,均采用酶联免疫法测定,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。(4)不良反应观察。参照抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准<sup>[5]</sup>统计两组不良反应发生率。

**1.4 统计学处理** 所获取研究数据均应用 SPSS 20.0 软件进行处理,计量资料组间比较采用  $t$  检验,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用 Ridit 分析,重复测量数据采用单因素方差分析,组内比较采用 LSD- $t$  检验,若  $P<0.05$  差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组治疗效果比较** 观察组总缓解率高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.572, P = 0.031 < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组治疗效果比较[n(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总缓解率
观察组	2(4.55)	28(63.64)	12(27.27)	2(4.55)	30(68.18)*
对照组	0(0.00)	19(43.18)	18(40.91)	7(15.91)	19(43.18)

注:与对照组比较,\*  $P<0.05$

**2.2 两组治疗前后 T 淋巴亚群指标比较** 治疗前,两组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>百分率及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>百分率及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>升高,对照组 CD3<sup>+</sup>百分率、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>降低,与同组治疗前比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组治疗后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平平均高于对照组( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组治疗前后实验室指标对比** 治疗前,两组 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组上述指标均较治疗前降低( $P<0.05$ ),观察组治疗后各指标水平平均低于对照组( $P<0.05$ ),见表 3。

**2.4 两组治疗不良反应发生率比较** 观察组各级不良反应发生率均略低于对照组, 但仅 I ~ II 级胃肠道反应、血尿、白细胞计数减少发生率低于对照组 ( $\chi^2 = 5.066, 4.422, 4.422$ , 均  $P < 0.05$ ), 见表 4。

**表 2 两组治疗前后 T 淋巴亚群指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	时间	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
观察组	治疗前	51.47 ± 5.38	32.35 ± 4.31	28.09 ± 2.64	1.69 ± 0.18
	治疗后	63.55 ± 4.55*#	42.85 ± 3.25*#	27.75 ± 3.41	1.89 ± 0.22*#
对照组	治疗前	51.49 ± 5.43	32.15 ± 4.45	28.11 ± 3.14	1.68 ± 0.19
	治疗后	44.23 ± 3.45*	31.44 ± 4.26	27.65 ± 3.22	1.24 ± 0.11*

注:与治疗前比较,\*  $P < 0.05$ ;与对照组比较,#  $P < 0.05$

**表 3 两组治疗前后实验室指标对比 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	时间	VEGF(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
观察组	治疗前	352.71 ± 50.26	7.99 ± 1.03	5.14 ± 1.06	441.52 ± 30.44
	治疗后	101.41 ± 30.55*#	4.11 ± 0.96*#	3.45 ± 0.46*#	150.26 ± 30.22*#
对照组	治疗前	354.51 ± 52.16	8.01 ± 1.06	5.16 ± 1.08	441.35 ± 30.54
	治疗后	179.56 ± 29.55*	5.42 ± 0.54*	3.97 ± 0.41*	197.41 ± 28.76*

注:与治疗前比较,\*  $P < 0.05$ ;与对照组比较,#  $P < 0.05$

**表 4 两组治疗不良反应发生率比较 [ $n$ (%)]**

组别	分级	胃肠道反应	脱发	血尿	感染	骨髓抑制	白细胞计数减少
观察组	I ~ II 级	12(27.27)	6(13.64)	3(6.82)	2(4.55)	3(6.82)	3(6.82)
	III ~ IV 级	2(4.55)	1(2.27)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
对照组	I ~ II 级	18(40.91)	15(34.09)	10(22.73)	5(11.36)	6(13.64)	10(22.73)
	III ~ IV 级	5(11.36)	4(9.09)	2(4.55)	2(4.55)	1(2.27)	1(2.27)

### 3 讨 论

卵巢癌是妇科常见恶性肿瘤,以卵巢上皮癌多见<sup>[6]</sup>。卵巢癌早期无特异性症状,较大一部分患者出现不适并就诊时已进展至中晚期,5 年生存率低,预后差<sup>[7]</sup>。手术联合放、化疗等综合方案是目前治疗晚期卵巢癌的主要方式。紫杉醇联合卡铂是卵巢癌术后化疗的一线方案,其可巩固手术效果,提高肿瘤控制率,但两者联合化疗患者不良反应发生率高,机体耐受性差,部分会因无法耐受化疗导致治疗终止,肿瘤复发<sup>[8]</sup>。一般大部分抗肿瘤药物都有其非选择性特点,其在抑制肿瘤细胞增殖的同时对患者正常组织细胞亦有一定的损伤,可能引起骨髓抑制、免疫抑制等毒性反应,导致被迫减量,或治疗终止,而且随化疗周期的延长,患者用药剂量的增加,其血小板及红细胞功能均会出现不同程度的降低,影响患者生活质量<sup>[9]</sup>。此外,较多化疗药物均可能对人体免疫系统产生影响。而近年来发现,恶性肿瘤患者在常规化疗的基础上辅助应用扶正中药制剂可提高抗肿瘤效应,提高化疗的耐受性,减少不良反应发生<sup>[10]</sup>。

复方红豆杉胶囊属新型抗有丝分裂抑制剂,其主要成分为红豆杉、红参、铁包金、甘草等,方中红豆杉味苦、微辛,有其活血散瘀、解毒消积、散结化瘀之效;

红参则可扶正固本;铁包金则有其解毒消肿,祛风除湿,镇痛止血;甘草则调节诸药,诸药共用则可共奏扶正固本、活血化瘀、解毒散结之效<sup>[11]</sup>。同时,现代药物学研究证实,复方红豆杉胶囊其活性成分包含巴卡汀、紫杉醇、三萜皂苷、人参皂苷等<sup>[12]</sup>,其中紫杉醇为新型抗微管药物,可与癌细胞微管蛋白结合,促进微管聚合,抑制其解聚,阻断染色体移动,确保癌细胞阻滞于 G2 至 M 期,诱导细胞凋亡,其对乳腺癌、肺癌、胃肠道肿瘤、乳腺癌等均有广谱的抗肿瘤活性<sup>[13-14]</sup>。而人参皂苷则可强化机体免疫抵抗力,减轻化疗毒性作用,促进 T 淋巴细胞功能恢复正常;同时甘草甜素有其护肝解毒之效,可减少药物不良反应。有研究发现,复方红豆杉胶囊辅助化疗对恶性肿瘤患者干预有效率在 50% ~ 60% 之,对子宫癌则高达 70%。本研究中,对照组术后采用常规化疗,观察组加用复方红豆杉胶囊辅助治疗,结果显示,观察组患者总缓解率高达 68.18%,明显高于对照组,与上述报道结论相近。

T 淋巴细胞则为调节机体免疫的关键细胞,其可通过分泌淋巴细胞因子,强化机体免疫应答,提升机体抗肿瘤能力<sup>[15]</sup>。正常情况下,机体 T 淋巴细胞因子处于稳定状态,而当其调节紊乱,比例失衡时提示

机体免疫功能失调。而本研究还发现,观察组患者治疗后各免疫指标相对稳定,未见明显免疫功能降低,其外周 T 细胞亚群指标 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 阳性率及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均上升,明显高于对照组,提示加用复方红豆杉胶囊可减轻患者免疫损伤,提高机体耐受性。同时对炎症因子、血管内皮因子的监测发现,观察组治疗后 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平均低于对照组,VEGF 是特异性血管内皮生长因子,与肿瘤新生血管生成存在密切关联,在肿瘤生长及转移过程中发挥重要作用,可促进血管内皮细胞增殖,提升血管通透性,促进肿瘤血管分化,属重要促肿瘤生长因子,其表达水平下调提示抗肿瘤效果明显;TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 均为与肿瘤相关的重要炎症因子,在较多恶性肿瘤患者中均可见上述因子表达上调,可促进炎症细胞释放进入血液,影响机体内环境的稳定,促进肿瘤发生、进展,而在加用复方红豆杉胶囊辅助治疗后,患者上述炎症因子水平均下调,提示机体炎症反应明显减轻,有助于控制肿瘤进展。同时观察组治疗后不良反应发生率低于对照组,主要可能与加用复方红豆杉胶囊的增效减毒作用有关,肯定了其临床应用价值。

#### 4 讨 论

综上所述,在卵巢癌术后化疗中加用复方红豆杉胶囊辅助治疗,可提高治疗效果,改善患者机体免疫功能,下调 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平,减少化疗药物的不良反应,提高患者机体的耐受性。

#### 参考文献

[1] 黄婧,周月华. 紫杉醇联合顺铂或卡铂治疗晚期卵巢癌的疗效观察[J]. 医学临床研究,2013,30(1):47-49.  
 [2] 彭利红,高翠红. 卵巢癌患者的免疫功能探讨[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(2):174-176.  
 [3] 张晓炜. 复方红豆杉胶囊联合 TP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 陕西中医,2015,36(7):833-835.  
 [4] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J].

循证医学,2004,4(2):85-90.  
 [5] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)[J]. 癌症,1992,11(3):254.  
 [6] 柴静波,李萍,裴志萍,等. 番茄红素对荷卵巢癌大鼠免疫功能的影响及其机制研究[J]. 实用肿瘤学杂志,2017,31(1):13-17.  
 [7] 章迅,安青,章永红,等. 复方红豆杉方加减联合化疗用于晚期乳腺癌的疗效观察[J]. 国际中医中药杂志,2013,35(8):719-720.  
 [8] ZHANG Q, CHEN X, ZHANG X, et al. Knockdown of TMEM14A expression by RNAi inhibits the proliferation and invasion of human ovarian cancer cells [J]. Biosci Rep,2016,36(1):e00298.  
 [9] 贺薇薇,王懿睿,李永霞,等. 复方红豆杉胶囊的含量测定研究[J]. 湖北中医药大学学报,2015,17(5):44-46.  
 [10] 李晓琴. 4 项血清指标联合检测在卵巢癌近远期疗效监测中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(8):1138-1140.  
 [11] 李佳例,易建莉,胡彦,等. 紫杉醇联合顺铂腹腔灌注治疗晚期卵巢癌的临床疗效分析[J]. 医学临床研究,2013,30(5):998-999.  
 [12] CHEN Q, LIU X, XU L, et al. Long non-coding RNA BACE1-AS is a novel target for anisomycin-mediated suppression of ovarian cancer stem cell proliferation and invasion[J]. Oncol Rep,2016,35(4):1916.  
 [13] XU W, GU J, REN Q, et al. NFATC1 promotes cell growth and tumorigenesis in ovarian cancer up-regulating c-Myc through ERK1/2/p38 MAPK signal pathway[J]. Tumor Biol,2016,37(4):4493-4500.  
 [14] 厉碧荣,李劫,王静云,等. 紫花牡荆素对卵巢癌 OVCAR-3 细胞系肿瘤球形成的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2014,11(2):43-45.  
 [15] 李娜,高家志,朱颖,等. 新辅助化疗联合腹腔镜术中腹腔灌注在卵巢癌中的效果评价及其机制研究[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(7):582-584.

(收稿日期:2018-09-20 修回日期:2018-12-14)

(上接第 830 页)

[6] 蔺红好,姚树强,于永鹏,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征氧化应激反应的分子机制与脑卒中的关联性研究进展[J]. 中国基层医药,2017,24(3):462-465.  
 [7] 杨秋红,刘海亮. 血清同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白的水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志,2013,12(19):1547-1549.  
 [8] 丁宗励,陈建辉. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与血清 Hcy 水平、Hp 感染的相关性研究[J]. 中国实验诊断学,2017,21(2):202-204.  
 [9] 胡蓉,李家树,朱振红. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者抗幽门螺杆菌治疗价值的临床研究[J]. 中国临床医生杂志,2013,41(11):16-18.  
 [10] CAN M, AÇIKGÖZ S, MUNGAN G, et al. Serum cardio-

vascular risk factors in obstructive sleep apnea[J]. Chest, 2006,129(2):233-237.  
 [11] SVATIKOVA A, WOLK R, MAGERA M J, et al. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea[J]. Eur Heart J,2004,25(15):1325-1329.  
 [12] 赵莉,孙晓军. 急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平与幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. 中国医药指南,2015(21):28-30.  
 [13] 韩景银,杨文东. 急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平与幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. 检验医学,2015,30(4):341-344.

(收稿日期:2018-10-11 修回日期:2019-01-13)