

· 论 著 ·

异环磷酰胺联合左旋米唑治疗对骨肉瘤患者的 有效性及血清 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平的影响

石琳, 沙如拉, 李文新[△]

(内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 内蒙古呼和浩特 010017)

摘要:目的 探讨异环磷酰胺联合左旋米唑治疗对骨肉瘤患者的有效性, 以及对血清白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)水平的影响。方法 选取 2017 年 1 月至 2018 年 7 月在该院进行治疗的骨肉瘤患者 84 例作为研究对象, 根据治疗方法的不同分为对照组和研究组, 对照组采用左旋米唑治疗, 研究组采用异环磷酰胺联合左旋米唑治疗。比较两组患者临床治疗效果, 血清 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平, 生存, 随访状况及药物不良反应发生情况。结果 研究组患者临床治疗效果优于对照组, 两组临床治疗效果比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组患者血清 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组患者血清 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平均得到不同程度改善, 研究组患者血清中 IL-2、IFN- γ 水平均高于对照组患者, 研究组患者血清中 TNF- α 水平低于对照组患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者随访期内 3 年生存率高于对照组患者, 随访状况优于对照组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者骨髓抑制、发热、肝肾功能损伤、脱发总发生率为 69.0%, 对照组患者总发生率为 66.7%, 两组总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 对骨肉瘤患者采用异环磷酰胺联合左旋米唑治疗, 能有效提升治疗效果, 还能改善血清 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平, 提升患者生存期, 改善预后, 且不增加药物不良反应发生。

关键词: 异环磷酰胺; 左旋米唑; 骨肉瘤; 有效性; 白细胞介素-2; 肿瘤坏死因子- α ; 干扰素- γ

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.22.023 中图法分类号:R738.1

文章编号:1673-4130(2020)22-2784-05 文献标识码:A

Effect of Ifosfamide combined with Levamisole on the efficacy and serum levels of IL-2, TNF- α and IFN- γ in patients with osteosarcoma

SHI Lin, SHA Rula, LI Wenxin[△]

(Department of Internal Medicine-Oncology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital,
Hohhot, Inner Mongolia 010017)

Abstract: Objective To explore the effectiveness of Ifosfamide combined with Levamisole in the treatment of patients with osteosarcoma, and serum interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ) levels. **Methods** A total of 84 patients with osteosarcoma admitted to Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital from January 2017 to July 2018 were selected for this study. According to different treatment methods, they were divided into control group and study group. The control group was treated with Levamisole, and study group was treated with Ifosfamide combined with Levamisole. The clinical treatment effect, serum IL-2, TNF- α , IFN- γ levels, survival and follow-up status of the two groups were compared, and the adverse drug reactions of the two groups were compared. **Results** The clinical treatment effect of study group was better than that of control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference on serum IL-2, TNF- α , IFN- γ levels between the two groups of patients ($P > 0.05$). After treatment, serum IL-2, TNF- α and IFN- γ levels in two groups had varying degrees of improvement, the serum levels of IL-2 and IFN- γ in study group were higher than those in control group, and the serum TNF- α level in study group was lower than that in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The 3-year survival rate during the follow-up period of study group was higher than that of control group, and the follow-up status of study group was better than that of control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total incidence rate of bone

作者简介:石琳,女,主治医师,主要从事恶性肿瘤方面的研究。△ 通信作者, E-mail:wxlwenwen@163.com。

本文引用格式:石琳,沙如拉,李文新. 异环磷酰胺联合左旋米唑治疗对骨肉瘤患者的有效性及血清 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(22): 2784-2787.

marrow suppression, fever, liver and kidney damage and hair loss in study group was 69.0%, and the total incidence rate in control group was 66.7%, with no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Ifosfamide combined with Levamisole in the treatment of osteosarcoma could effectively improve the therapeutic effect, improve the serum levels of IL-2, TNF- α and IFN- γ , improve the survival period of patients, improve the prognosis and reduce the adverse drug reactions.

Key words: Ifosfamide; Levamisole; osteosarcoma; efficacy; interleukin-2; tumor necrosis factor- α ; interferon- γ

在临床上,骨肉瘤又被称为成骨肉瘤,属于较为常见的骨恶性肿瘤病变,并且在青少年时期具有较高的发病率。骨肉瘤的发病部位大多位于长管状骨干骺端,且大部分患者为单发性病灶,其病灶具有较强的隐匿性。骨肉瘤的恶性程度相对严重,可对患者的身体健康产生严重影响,随着病情进展,甚至可能危及患者生命。在以往的临床治疗中,大多通过截肢手术对骨肉瘤进行治疗,但其治愈率仅为 20% 左右,不利于患者预后。近年来,医疗技术的发展及辅助化疗技术的推广应用促使骨肉瘤患者的临床治疗效果得到明显提升,化疗后患者 5 年生存率得到有效延长^[1-2]。目前,临床上广泛使用的化疗药物主要包含顺铂、异环磷酰胺及阿霉素等,临床实践显示,单独用药治疗效果并不理想,且极易出现不良反应。本研究通过对骨肉瘤患者采用异环磷酰胺与左旋咪唑联合治疗的方法,探讨其临床应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 7 月在本院进行治疗的骨肉瘤患者 84 例作为研究对象,依据治疗方法不同分为对照组和研究组。对照组 42 例,其中男 25 例,女 17 例;年龄 15~24 岁,平均(19.6 \pm 2.1)岁;病灶分布为股骨 16 例,胫骨 13 例,桡骨 3 例,肱骨 5 例,髌骨 2 例,腓骨 3 例;Enneking 分期为 II B 期 22 例,III 期 20 例。研究组 42 例,其中男 24 例,女 18 例;年龄 14~24 岁,平均(19.3 \pm 2.0)岁;病灶分布为股骨 15 例,胫骨 12 例,桡骨 4 例,肱骨 4 例,髌骨 4 例,腓骨 3 例;Enneking 分期为 II B 期 31 例,III 期 11 例。两组患者性别、年龄、病灶分布、Enneking 分期等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究患者及家属均对本研究知情同意,并签署知情同意书。本研究通过了本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)进行相应治疗前完善肝肾功能、血常规、心电图检查,结果均正常者^[3]; (2)可接受化疗,对治疗药物无禁忌者; (3)患者无心、肝、肺、肾等脏器功能障碍,无血液循环系统功能障碍; (4)肿瘤无远处转移者,合并其他肿瘤者。

1.2.2 排除标准 (1)对本研究所涉及的治疗药物存

在禁忌者; (2)存在心、肝、肺、肾等脏器功能障碍者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组治疗 对照组患者采用左旋咪唑(通用名称:盐酸左旋咪唑,生产企业:桂林南药股份有限公司,规格:50 mg,批号:国药准字 H45020221)治疗。方法:术后 7 d 开始用药,每次 50 mg,2~3 次/天,每半个月用药 3 d,持续用药 1.5 年^[4-5]。

1.3.2 研究组治疗 研究组患者采用异环磷酰胺(名称:注射用异环磷酰胺,生产企业:山东睿鹰制药集团有限公司,规格:1.0 g,批号:国药准字 H20055196)联合左旋咪唑治疗。方法:左旋咪唑用药方法及剂量同对照组;异环磷酰胺静脉滴注给药,剂量为 1.2~2.5 g \cdot m⁻²,连续用药 5 d 为 1 个疗程,1 个疗程结束后需停药 3 周,之后序贯治疗 6~8 个疗程^[6]。

1.4 观察指标

1.4.1 比较两组患者临床治疗效果 完全缓解:治疗后患者病灶及临床表现症状完全消失,体征恢复至正常状态,持续时间在 1 个月以上;部分缓解:治疗后患者病灶最大径明显缩小,且缩小范围在 50% 以上,维持时间在 1 个月以上;稳定:经治疗后病灶大小无任何改变,状态维持 1 个月以上;进展:治疗后相应疾病症状未得到控制,有新病灶出现,或者原有病灶最大径增加 25% 以上。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。

1.4.2 比较两组患者血清炎症因子水平 分别在治疗前后抽取两组患者空腹静脉血 5 mL,经离心操作后取其血清,置入-80 $^{\circ}$ C 保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及干扰素- γ (IFN- γ)水平,检测采用的试剂盒均由上海森雄科技实业有限公司提供。

1.4.3 比较两组患者生存及随访状况 随访时间为 2~3 年,统计患者随访期内 3 年生存率、转移、带瘤生存、局部复发再行扩大切除术、根治性切除或复发死亡状况。

1.4.4 比较两组患者药物不良反应发生情况 评价指标包括骨髓抑制、发热、肝肾功能损伤、脱发。在患者出院前统计。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数

据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;方差不齐或呈非正态分布的计量资料采用秩和检验进行比较。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。假设检验标准: $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗效果比较 研究组患者完全缓解、部分缓解、稳定、进展比例分别为 28.6%、47.6%、19.0%、4.8%,对照组患者完全缓解、部分缓解、稳定、进展比例分别为 16.7%、35.7%、33.3%、14.3%,研究组患者总有效率为 76.2%,对照组患者总有效率为 52.4%,研究组治疗效果优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者血清 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平比较 治疗前两组患者血清 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平比较,

差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者上述指标水平均得到改善,研究组患者 IL-2、IFN- γ 水平均高于对照组患者,TNF- α 水平低于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组和对照组患者治疗后 IL-2、IFN- γ 水平均高于治疗前,TNF- α 水平低于治疗前,但研究组患者 IL-2、IFN- γ 升高幅度及 TNF- α 降低幅度均高于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者临床治疗效果比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效合计
对照组	42	7(16.7)	15(35.7)	14(33.3)	6(14.3)	22(52.4)
研究组	42	12(28.6)	20(47.6)	8(19.0)	2(4.8)	32(76.2)
χ^2		4.695	4.110	4.120	3.998	5.201
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组患者血清 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-2(pg/mL)		TNF- α (μ g/L)		IFN- γ (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	2.74 \pm 0.25	3.02 \pm 0.25	7.02 \pm 0.54	4.78 \pm 0.41	3.78 \pm 0.52	4.03 \pm 0.22
研究组	42	2.72 \pm 0.26	3.21 \pm 0.33	7.06 \pm 0.50	3.20 \pm 0.32	3.76 \pm 0.54	4.36 \pm 0.28
t		1.021	12.265	1.008	13.254	1.118	14.265
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 两组患者生存及随访状况比较 研究组患者随访期内 3 年生存率为 73.8%,对照组患者为 57.1%,研究组患者 3 年生存率高于对照组患者,研究组患者转移或复发病死率为 14.3%,对照组为 26.2%,研究组患者转移或复发病死率低于对照组患者,研究组患者根治性切除率低于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组患者带瘤生存、局部复发再行扩大切除术状况与对照组患者比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者生存及随访状况比较[n(%)]

组别	n	随访期内 3 年生存	转移或复发病死亡	带瘤生存	局部复发再行扩大切除术	根治性切除
对照组	42	24(57.1)	11(26.2)	2(4.8)	2(4.8)	3(7.1)
研究组	42	31(73.8)	6(14.3)	4(9.5)	1(2.4)	1(2.4)
χ^2		5.265	4.625	1.021	1.051	3.958
P		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.4 两组患者药物不良反应状况比较 经用药治疗,研究组患者骨髓抑制、发热、肝肾功能损伤、脱发发生例数分别为 6、7、4、11 例,总例数为 28 例,总发生率为 66.7%;对照组患者骨髓抑制、发热、肝肾功能

损伤、脱发发生例数分别是 7、8、4、10 例,总例数为 29 例,总发生率为 69.0%,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.025, P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者药物不良反应状况比较[n(%)]

组别	n	骨髓抑制	发热	肝肾功能损伤	脱发	合计
对照组	42	6(14.3)	7(16.7)	4(9.5)	11(26.2)	28(66.7)
研究组	42	7(16.7)	8(19.0)	4(9.5)	10(23.8)	29(69.0)

3 讨论

骨肉瘤是一种骨肿瘤病变疾病,临床较为常见,我国该恶性疾病的发病率约为 3/1 000 000,男女比例相差不大^[7]。约有 90% 的骨肉瘤患者在四肢管状骨干的骺端及胫骨、股骨远端发病^[8]。为避免患者出现症状加重或者病灶转移,应采取及时有效的针对性治疗措施,以便提升患者的临床治疗效果。

当前医疗阶段,针对骨肉瘤的治疗,临床多采用手术与化疗治疗方案联合治疗。手术前实施化疗能防止等待手术期间发生病情进展或病灶转移,周期大多是 6~8 个治疗疗程。在手术后化疗能减少疾病复发的风险^[9]。伴随着外科学技术的不断进步与发展,骨

肉瘤保肢技术逐渐代替了截肢技术,此外还可进行人工假体置换来防止截肢。相关研究显示,在各类恶性肿瘤疾病的发生、发展、转移等过程中,干细胞可发挥重要作用,当前临床已出现通过自体干细胞移植进行骨肉瘤治疗的相关报道,但疗效及优势有待证实^[10]。虽然化疗是当前公认的能够提升骨肉瘤患者生存率的最有效干预手段,但最佳的化疗方案存在争议。

一线化疗药物主要有多柔比星、氨甲蝶呤、顺铂、异环磷酰胺素等^[11]。多柔比星是蒽环类化疗药物,长期应用会使心脏毒性加剧。同时有相当一部分化疗联合应用氨甲蝶呤,但相关临床研究发现长期应用氨甲蝶呤会加重药物不良反应,引发肝肾功能重度损伤、骨髓抑制、口腔黏膜炎等,若发生严重的消化道溃疡、出血,会引发患者死亡,影响序贯治疗^[12]。本研究中研究组患者骨髓抑制、发热、肝肾功能损伤、脱发的总发生率为 69.0%,对照组总发生率为 66.7%,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明研究组联合方案在降低药物不良反应方面存在一定的优势,这是由于异环磷酰胺作为烷化剂,属于非特异性抗肿瘤药物,被机体吸收后能被磷酰胺酶水解,生成磷酰胺氮芥,磷酰胺氮芥具有较强的活性,能够有效抑制肿瘤组织再生^[13]。异环磷酰胺可对肿瘤细胞的 DNA 及蛋白质的合成进行抑制,能够有效克服其他抗肿瘤药物的心脏毒性,同时保留联合化疗药物的广谱抗肿瘤效果。本研究中研究组患者临床总有效率为 76.2%,高于对照组患者的 52.4%,效果更理想,差异有统计学意义($P < 0.05$),同时并未因为联合用药而增加药物不良反应,由此表明异环磷酰胺联合左旋米唑治疗能明显提升骨肉瘤患者的临床治疗效果,安全性较高。

左旋米唑属于四咪唑左旋体,该药物主要是对免疫系统的细胞发挥作用,促进恢复细胞介导的免疫应答作用,同时诱导 IL-2 发挥作用。左旋米唑也属于厌氧菌类抗菌药物,其作用机制是以促进巨噬细胞及 T 细胞的功能来提升机体的免疫抵抗能力。相关动物研究指出,左旋米唑能使宿主对肿瘤的抵抗性增强。同时有相关研究报道,左旋米唑治疗结肠癌使患者的 4 年生存率得到明显提升,使病死率下降了 30%^[14]。本研究中研究组患者随访期内 3 年生存率高于对照组患者,研究组患者随访状况优于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),与上述相关研究结果相一致,同时表明联合治疗方案对提升患者生存率有积极效果。

在肿瘤的发生和发展过程中,炎症反应及免疫反应均发挥重要作用。IL-2 属于 T 细胞因子,主要通过 CD4⁺ T 细胞分泌产生,对 B 细胞等免疫因子进行诱导,发挥免疫调节功能。IFN- γ 可刺激免疫系统大量分泌免疫细胞因子,使肿瘤细胞的生成受到抑制,从

而抑制肿瘤增殖。TNF- α 会使机体炎症反应加剧,机体遭受损伤的同时,血清 TNF- α 表达水平升高,使机体免疫功能受到抑制,加重机体的受损程度^[15]。本研究中药物干预前两组患者血清中 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组患者上述指标水平均改善,且研究组患者 IL-2、IFN- γ 水平均高于对照组患者,TNF- α 水平低于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),由此表明联合治疗方案对改善患者炎症反应及免疫反应有积极作用。

4 结 论

对骨肉瘤患者进行异环磷酰胺联合左旋米唑治疗,不仅可有效提升治疗效果,还能改善血清 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平,并且可提升患者生存期,有利于预后,且不会增加药物不良反应,可考虑在临床推广应用。

参考文献

- [1] 张岩,张彬,卢新昌,等.含有人端粒酶反转录酶的溶瘤腺病毒 Ad11 联合异环磷酰胺对人骨肉瘤细胞的杀伤作用及其机制[J].中华实验外科杂志,2018,35(12):2292-2294.
- [2] 符光成,李昕,李建民,等.在 DIA 方案基础上加用甲氨蝶呤对肢体骨肉瘤术后 3 年生存率的影响[J].中华骨科杂志,2018,38(6):378-384.
- [3] VYAKARANAM A R, CRONA J, NORLÉN O, et al. Favorable outcome in patients with pheochromocytoma and paraganglioma treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE[J]. Cancers, 2019, 11(7):909-915.
- [4] SUKUMARAN R K, RAJESHWARI B, SUGATH S, et al. Methotrexate free chemotherapy and limb salvage surgery for paediatric osteosarcoma in india[J]. Indian J Orthop, 2018, 52(1):58-62.
- [5] 赵迎春,陶海,郭卫春.红景天苷抑制骨肉瘤 143B 细胞侵袭、迁移及其机制研究[J].中华实验外科杂志,2018,35(4):727-730.
- [6] 黄芑,岳慧杰,黄晓晖,等.临床药师对 1 例骨肉瘤患者术后假体周围感染的药学监护[J].中国药房,2019,30(23):3293-3296.
- [7] OLESEN K K W, PAREEK M, JENSEN L O, et al. TCT-793 10-year outcomes in patients with and without diabetes treated with first-generation zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents: the SORT OUT III study [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(13):315-316.
- [8] JAMY O, BODINE C, SARMA R, et al. Outcomes of acute myeloid leukemia patients with indeterminate day 14 bone marrow results treated with and without reinduction chemotherapy[J]. Blood, 2018, 132(1):2688-2689.
- [9] 韩锋,曾维新,谭文敏.左旋米唑片联合盐酸氨溴索口服液治疗 2 型糖尿病伴重症肺炎的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,263(9):26-28. (下转第 2791 页)

此外,马来酸依那普利叶酸片为马来酸依那普利和叶酸的组合药物,常被用于降低血压和 Hcy 水平。因此,这两种药物联合应用能够明显减弱 AMI 患者 PCI 后临床症状,且能够帮助 AMI 患者改善心功能。

NT-proBNP 是目前公认的心力衰竭血清标志物,神经内分泌活化时分泌,而神经内分泌的活化会造成心室重构,导致或加重心肌梗死后心力衰竭的发生^[14]。Hcy 是半胱氨酸和甲硫氨酸合成的中间产物,被证实是心力衰竭的独立危险因素^[15]。CRP 和 IL-6 是体内炎症因子,可表征 AMI 的炎性反应刺激、并发症和预后不良。在本研究中,对比两组患者治疗前后 NT-proBNP、CRP、Hcy 和 IL-6 水平变化,结果显示,观察组 NT-proBNP、CRP、Hcy 和 IL-6 水平变化较对照组更明显,这说明加用抗利尿激素受体拮抗剂能够减弱患者 AMI 临床症状和机体炎性反应。最后,本研究在治疗结束后 3 个月,检测了两组患者 6MWT,结果显示观察组患者 6MWT 结果更长,说明马来酸依那普利叶酸片联合抗利尿激素受体拮抗剂治疗能够改善患者近期功能状态,可能延长患者生存时间。但由于资料限制,本研究未分析患者近期和远期生存情况,该部分研究拟在下一步的研究中完善。

4 结 论

马来酸依那普利叶酸片联合抗利尿激素受体拮抗剂治疗行急诊 PCI 的 AMI 患者效果明显,且能有效改善患者心功能,降低血清 NT-proBNP、CRP、Hcy 和 IL-6 水平,值得临床推广。

参考文献

- [1] 王炳理. 氯吡格雷联合尿激酶治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死观察[J]. 现代临床医学, 2016, 42(4): 285-286.
- [2] 毛雯, 张子龙, 张琦, 等. 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗中延时应用比伐芦定效果评价[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(11): 1105-1109.
- [3] 葛俊丽, 齐振勇. 经皮冠状动脉介入术治疗老年急性心肌梗死效果[J]. 中国城乡企业卫生, 2018, 33(11): 150-152.
- [4] 郑海军. 负荷量替格瑞洛改善急性心肌梗死患者 PCI 术

后心肌灌注的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2333-2338.

- [5] 郑丽梅, 李大鹏, 张桂霞, 等. 中青年急性心肌梗死与 MTHFR 基因多态性及血浆 Hcy 水平的相关性[J]. 中国临床研究, 2019, 32(5): 6004-6007.
- [6] 荣鸽璇. 生脉饮联合依那普利治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1657-1661.
- [7] 江建良, 项丽, 李晖, 等. 室壁运动积分与左室射血分数对急性心肌梗死后心力衰竭的预测[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(1): 104-107.
- [8] 王丹丹, 李秀, 王蔓蔓, 等. 瑞舒伐他汀治疗对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者短期预后的影响[J]. 天津医药, 2017, 45(3): 314-317.
- [9] 叶明, 王幸福, 贾平, 等. 替格瑞洛对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后的疗效观察与安全性分析[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(43): 3376-3379.
- [10] 熊春容. ST 段抬高型心肌梗死患者血清 1-磷酸鞘氨醇浓度变化研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(20): 2908-2910.
- [11] 孙宁宁, 庞晓. CYP2C19 基因多态性与冠心病氯吡格雷疗效的关系[J]. 现代临床医学, 2018, 44(1): 12-15.
- [12] 黎国德, 许庆波, 韩克栋. MTHFR 基因多态性对冠心病合并高血压患者氯吡格雷耐受性的影响[J]. 广东医学, 2020, 41(1): 91-96.
- [13] QIAN J, MUMMALANENI S, PHAN T H T, et al. Cyclic-AMP regulates postnatal development of neural and behavioral responses to NaCl in rats[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171335.
- [14] FAN J B, MA J, NING X, et al. Clinical value of combined detection of CK-MB, MYO, cTnI and plasma NT-proBNP in diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Clin Lab, 2017, 63(3): 427-433.
- [15] LU Z Y. Effect of fasudil combined with conventional therapy on nerve and blood coagulation function as well as Hcy metabolism in patients with acute cerebral infarction[J]. J Hainan Med Univ, 2017, 23(1): 45-48.

(收稿日期: 2020-03-18 修回日期: 2020-06-16)

(上接第 2787 页)

- [10] TREMBLAY D, KING A, LI L, et al. Risk factors for infections and secondary malignancies in patients with a myeloproliferative neoplasm treated with ruxolitinib: a dual-center, propensity score-matched analysis[J]. Leukemia and Lymphoma, 2019, 61(2): 660-667.
- [11] 白长双, 陈亚楠, 马春雨, 等. 异环磷酰胺联合脂质体阿霉素治疗骨肉瘤效果及对炎症因子的影响[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2019, 20(6): 771-774.
- [12] 龙作尧, 鲁亚杰, 李明辉, 等. 骨肉瘤患者的个体化疗与药敏相关基因的临床研究[J]. 中国骨与关节杂志, 2019, 8(3): 74-79.

- [13] 郭莉, 李迅, 李红玉. 盐酸多柔比星联合环磷酰胺治疗乳腺癌患者的临床疗效及对血清因子水平的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(4): 403-406.
- [14] 田艳, 吴炎卿. 去甲斑蝥素对骨肉瘤模型裸鼠的抑瘤作用及对 IL-2, TNF- α 和 sVCAM-1 的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(24): 2598-2602.
- [15] 江哲珍, 祝少博, 余黎, 等. 左旋含羞草碱诱导骨肉瘤细胞凋亡作用及机制的体外实验研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2018, 15(2): 11-14.

(收稿日期: 2020-04-02 修回日期: 2020-08-28)