

中性粒细胞与淋巴细胞比值对胰腺癌预后的影响

邹文强 林 海 韩 玮 何铁英 程 坤 陈启龙

摘 要 目的 探讨中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)对胰腺癌患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月~2013 年 1 月 105 例接受根治性手术的胰腺癌患者病历资料。通过 Log-rank 单因素分析包括 NLR 在内的临床病理特征对术后 1 年生存率及中位生存时间的影响。并通过 Cox 风险模型将有意义的变量进行多因素分析。**结果** 依据患者术前血常规检查,计算 NLR,依据四分位点,分为 $NLR < 2.1$ 、 $2.1 \leq NLR < 2.8$ 、 $2.8 \leq NLR < 4.3$ 、 $NLR \geq 4.3$ 4 个组,各组患者的术后中位生存时间分别为 25、16、11、5 个月。 $NLR < 2.1$ 、 $2.1 \leq NLR < 2.8$ 、 $2.8 \leq NLR < 4.3$ 3 组 1 年生存率分别为 84.7%、79.8%、36.2%,其中 $NLR \geq 4.3$ 组患者 1 年生存率低于 5%,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。多因素分析显示,术前外周血 NLR、肿瘤直径、肿瘤分化程度、淋巴结转移、脉管侵犯、肿瘤 T 分期、远处转移是影响胰腺癌患者预后的独立危险因素(P 均 < 0.05)。**结论** 术前外周血 NLR 可作为评价胰腺癌患者根治性手术后预后的指标。

关键词 中性粒细胞 淋巴细胞 胰腺癌 预后

中图分类号 730.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.033

Influence of Neutrophil to Lymphocyte Ratio on the Prognosis of Pancreatic Cancer. Zou Wenqiang, Lin Hai, Han Wei, et al. Department of Pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China

Abstract Objective To investigate the effect of neutrophil count and lymphocyte count ratio (Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR) on the prognosis of patients with pancreatic cancer. **Methods** Clinical data of 105 patients with pancreatic cancer who underwent radical surgery from January 2010 to January 2013 were analyzed retrospectively. Univariate analysis of Log-rank was used to investigate the effects of clinical pathological features, including NLR, on the 1 year survival rate and median survival time. Multivariate analysis was performed by using Cox risk model. **Results** according to the results of blood routine examination, preoperative NLR calculation, on the basis of the four sub sites, divided into 2.1, $NLR < 2.1 < NLR < 2.8$, $2.8 < NLR < 4.3$, $NLR \geq 4.3$, four groups. Each group of patients with postoperative median survival time was 25 months, 16 months, 11 and 5 months 1 year survival rate $NLR < 2.1$, $2.1 \leq NLR < 2.8$, $2.8 \leq NLR < 4.3$ were 84.7%, 79.8%, 36.2%, and $NLR \geq 4.3$ group, 1 years survival rate was less than 5%. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that preoperative peripheral blood NLR, tumor diameter, tumor differentiation, lymph node metastasis, vascular invasion, tumor T staging and distant metastasis were independent prognostic factors in patients with pancreatic cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** Preoperative peripheral blood NLR can be used as an indicator for evaluating the prognosis of patients with pancreatic cancer after radical surgery.

Key words Neutrophils; Lymphocytes; Pancreatic cancer; Prognosis

胰腺癌是一种恶性程度极高的恶性肿瘤,转移早,预后极差。近年来胰腺癌在国内外发生率均有上升趋势。根据美国癌症协会统计,2014 年全美胰腺癌新发病例数为 46250 例,死亡病例数为 39590 例,在恶性肿瘤病死率中占第 4 位,5 年生存率不足 6%^[1,2]。据《2013 年中国肿瘤登记年报》统计,胰腺癌位列我国男性恶性肿瘤发生率的第 8 位,人群恶性肿瘤病死率的第 7 位^[3]。影响其预后因素包括肿瘤

直径、TNM 分期、淋巴结转移、远处转移、胰周侵犯等^[4]。有研究表明,机体的免疫状态与恶性肿瘤的预后关系密切相关,现在越来越多的研究表明中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)与结肠癌、肝癌、胃癌等消化系统恶性肿瘤的预后密切相关^[5,6]。本研究探讨 NLR 对胰腺癌患者术后预后的影响,以期对胰腺癌的诊治、改善患者预后提供有价值的参考。

资料与方法

1. 基本资料:选取新疆医科大学第一附属医院胰腺外科 2010 年 1 月~2013 年 1 月间明确诊断为胰腺癌并行根治术的患者病历资料共 152 例,根据纳入排

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院胰腺外科

通讯作者:陈启龙,电子信箱:chenqilong651031@sohu.com

除标准,筛选出 105 例患者病例资料。

2. 资料收集:收集纳入研究患者的术前外周血中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,计算其比值 NLR,收集术前患者肿瘤标志物数据(CA19-9),患者病理资料及肿瘤特征(肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、淋巴结转移、肿瘤分期等),肿瘤分期依据 UICC 胰腺癌分期第 7 版(2010 年),患者的外周血化验及肿瘤病理检查均在新疆医科大学第一附属医院进行,随访日期终止于 2016 年 8 月 31 日,记录患者术后生存时间(月)。最终 90 例死亡,9 例存活,6 例失访。本研究病历资料均来源于笔者医院病案室。

3. 纳入标准:①患者病例资料完整,如患者术前检查及手术方式、术后病理结果等记录在案;②接受胰腺癌根治术;③术后病理结果为胰腺癌;④随访满 3 年或随访期间死于胰腺癌。

4. 排除标准:①未行胰腺癌根治术;②围术期死亡,或术后 30 天内死亡,合并有自身免疫性疾病、严重的基础疾病、术前合并严重的感染性疾病等患者;③非肿瘤原因死亡;④术前、术后接受过放疗或化疗;⑤合并胰腺外原发肿瘤或术后证实原发肿瘤并非来源胰腺。

5. 研究因素:①术前外周血 NLR,术前患者肿瘤标志物数据(CA19-9);②一般情况:性别、年龄(岁);③病理资料及肿瘤特征:肿瘤直径(cm)、肿瘤分化程度(高分化、中分化、中低分化、低分化)、淋巴结转移有无、TNM 分期、脉管侵犯有无。

6. 病历随访:通过电话及短信方式,记录患者术后生存时间(术后第 1 天至因胰腺癌相关原因死亡的时间)。并计算生存率 1 年生存率及中位生存时间(月)。随访日期截止于 2016 年 8 月。若患者存活,则以最后一次随访日期为截至日期。

7. 统计学方法:所有病例资料采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,以 Log-rank 检验进行单因素生存分析,以 Cox 比例模型进行多因素生存分析,筛选出影响胰腺癌术后生存时间的独立危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. NLR 分界点的选择:目前国内外研究中,尚无统一的 NLR 对恶性肿瘤预后影响的标准,为尽可能减少主观因素对研究结果的影响,本研究中 NLR 分界点的选择采用四分位数法。本研究中 NLR 的

25%、50% 及 75% 处基线分别为 2.060、2.780、4.305,因此将 2.1、2.8、4.3 作为分界点,将本研究中的 NLR 分为 $NLR < 2.1$ 、 $2.1 \leq NLR < 2.8$ 、 $2.8 \leq NLR < 4.3$ 、 $NLR \geq 4.3$ 。

2. 一般资料:本次收集的资料中,总共获得完整病历资料 105 例,患者均随访至 2016 年 8 月,术后中位生存时间为 13 个月,最长 52 个月,最短 3 个月,1 年生存率为 52.4%。(1)临床资料:男性 59 例(56.2%),女性 46 例(43.8%),术后中位生存时间分别为 13 个月及 12 个月,1 年生存率分别为 59.7%、43.1%;依据胰腺肿瘤位置,分为胰头癌 68 例(64.8%)、胰体尾癌 37 例(35.2%),术后中位生存时间分别为 13 个月及 13 个月,1 年生存率分别为 53.5%、50.8%;根据国际年龄标准,将患者按年龄分为年龄 < 65 岁、年龄 ≥ 65 岁。年龄 < 65 岁为:53 例(50.5%);年龄 ≥ 65 为:52 例(49.5%),术后中位生存时间分别为 14 个月及 12 个月,1 年生存率分别为 56.7%、48.1%;胰腺癌患者 CA19-9 术前均有不同程度升高,新疆医科大学第一附属医院肿瘤标志物 CA19-9 最大检出值为 700,在本研究中发现 CA19-9 ≥ 700 者 33 例,因此依据 CA19-9 大小分为 < 700 (75 例)及 ≥ 700 (33 例),术后中位生存时间分别为 13 个月及 13 个月,1 年生存率分别为 56.2%、50.6%; $NLR < 2.1$ 、 $2.1 \leq NLR < 2.8$ 、 $2.8 \leq NLR < 4.3$ 、 $NLR \geq 4.3$ 4 组患者术后中位生存时间分别为 25、16、11、5 个月,1 年生存率分别为 84.7%、79.8%、36.2%,其中 $NLR \geq 4.3$ 组患者 1 年生存率低于 5%。(2)病理资料:肿瘤直径 < 2 cm 者仅 9 例,因此将依据肿瘤直径中位数 4 cm,将患者分组为 < 4 cm 及 ≥ 4 cm,其中直径 < 4 cm 者 41 例,中位生存时间 15 个月,1 年生存率为 62.3%, ≥ 4 cm 者 64 例,术后中位生存时间 12 个月,1 年生存率为 46.1%;依据肿瘤分化程度,将低分化、中低分化的患者分为 1 组(47 例),将中分化、中高分化、高分化的患者分为 1 组(58 例),两组术后中位生存时间分别为 9 个月及 15 个月,1 年生存率分别为 24.6%、72.4%;依据肿瘤 T 分期,将患者分为 T_1 (8 例)、 T_2 (35 例)、 T_3 及 T_4 (62 例)3 组,术后中位生存时间分别为 26、19 及 9 个月。1 年生存率分别为 100%、85.5%、25.2%;淋巴结转移的患者 42 例(40%),无淋巴结转移的患者 63 例(60%),中位生存时间分别为 10、15 个月,1 年生存率分别为 27.2%、67.7%。

3.4 组不同 NLR 患者的临床病理学特征的关系

系:肿瘤分化程度($P=0.007$)、淋巴结转移($P=0.018$)、脉管侵犯($P=0.000$)、T 分期($P=0.000$)在 4 个组的分布比较差异有统计学意义(表 1)。

表 1 4 组不同 NLR 患者的临床病理学特征的关系[$n(\%)$]

项目		NLR <2.1	2.1≤NLR <2.8	2.8≤NLR <4.3	NLR ≥4.3	χ^2	P
性别	男性	13(48.1)	17(65.4)	17(65.4)	13(50.0)	2.876	0.411
	女性	14(51.9)	9(34.6)	9(34.6)	13(50.0)		
年龄(岁)	<65	15(55.6)	12(46.2)	15(57.7)	11(42.3)	1.709	0.635
	≥65	12(44.4)	14(53.8)	11(42.3)	15(57.7)		
肿瘤部位	胰头	17(63.0)	15(57.7)	20(76.9)	16(61.5)	2.411	0.492
	胰体尾	10(37.0)	11(42.3)	6(23.1)	10(38.5)		
肿瘤直径(cm)	<4	11(40.7)	10(38.5)	11(42.3)	9(34.6)	0.367	0.947
	≥4	16(59.30)	16(61.5)	15(57.7)	17(65.4)		
肿瘤分化	低、中低	12(44.4)	7(26.9)	10(38.5)	19(73.1)	12.112	0.007
	中、中高、高	15(55.6)	19(73.1)	16(61.5)	7(26.90)		
淋巴转移	是	10(37.0)	8(30.8)	9(34.6)	18(69.2)	10.31	0.018
	否	17(63.0)	18(69.2)	17(65.4)	8(30.8)		
脉管侵犯	是	2(7.4)	2(7.7)	2(7.7)	18(69.2)	42.147	0.000
	否	25(92.6)	24(92.3)	24(92.3)	8(30.8)		
肿瘤 T	T ₁	7(25.9)	1(3.8)	0(0)	0(0)	38.147	0.000
	T ₂	13(48.2)	14(53.8)	4(15.4)	4(15.4)		
	T ₃ 、T ₄	7(25.90)	11(42.4)	22(84.6)	22(84.6)		
CA19-9	<700	7(25.9)	12(46.2)	7(26.9)	7(26.9)	3.485	0.323
	≥700	20(74.1)	14(53.8)	19(73.1)	19(73.1)		
远处转移	是	4(14.8)	5(19.2)	7(26.9)	12(46.2)	7.724	0.052
	否	23(85.2)	21(80.8)	19(73.1)	14(53.8)		

4. 影响术后生存时间的单因素分析结果:Log-rank 单因素分析显示,肿瘤直径($P=0.006$)、肿瘤分化($P=0.000$)、淋巴结转移($P=0.000$)、脉管侵犯($P=0.000$)、NLR($P=0.000$)、肿瘤 T 分期($P=0.000$)、远处转移($P=0.000$)是影响胰腺癌术后生存时间的影响因素。详见表 2。其中,通过 Log-rank 法对 4 个 NLR 分组的患者术后生存时间进行两两比较,随着 NLR 的升高,患者术后 1 年生存率、中位生存时间减少,各组之间的差异均有统计学意义(P 均<0.05)。生存曲线见图 1。

5. 影响术后生存时间的多因素分析结果:将影响术后生存时间的单因素分析有意义的,带入 Cox 比例模型进行多因素生存分析,NLR 高、肿瘤直径大、肿瘤分化程度低、有淋巴结转移、有脉管侵犯、肿瘤 T 分期值高、有远处转移是胰腺癌患者术后生存时间短的独立危险因素(P 均<0.05,表 2)。

讨 论

大量文献报道,炎症与恶性肿瘤预后存在必然联系,特别是对胃癌、结肠癌、肝癌、食管癌等相关性研究更为深入^[7-9]。有研究发现,肿瘤患者外周血中性粒细胞比例明显高于健康成人,肿瘤组织中的中性粒

表 2 影响胰腺癌患者术后生存时间的单因素及多因素分析结果

项目	单因素分析	多因素分析		
	P	P	Exp(B)	95.0% CI 用于 Exp(B)
性别	0.427	-	-	-
年龄	0.216	-	-	-
肿瘤部位	0.692	-	-	-
CA19-9	0.894	-	-	-
肿瘤直径	0.006	0.015	1.784	1.117~2.849
肿瘤分化	0.000	0.015	2.094	1.152~3.806
淋巴结转移	0.000	0.017	1.931	1.124~3.317
脉管侵犯	0.000	0.046	2.144	1.014~4.533
肿瘤 T	0.000	0.000	3.229	1.719~5.821
远处转移	0.000	0.016	2.020	1.141~3.574
NLR	0.000	0.000	2.801	2.064~3.800

细胞的频率也高于癌旁组织和正常组织,中性粒细胞在肿瘤微环境中浸润增高,其可能通过抑制 CD3⁺T 细胞增殖而促进肿瘤进展^[10]。可见,中性粒细胞的增多是肿瘤预后的不利因素。有研究发现,CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞等参与肿瘤细胞的免疫反应,其中 CD4⁺T 淋巴细胞对肿瘤细胞直接起到细胞毒作用,CD8⁺T 淋巴细胞被激活后可在肿瘤细胞微环境中释

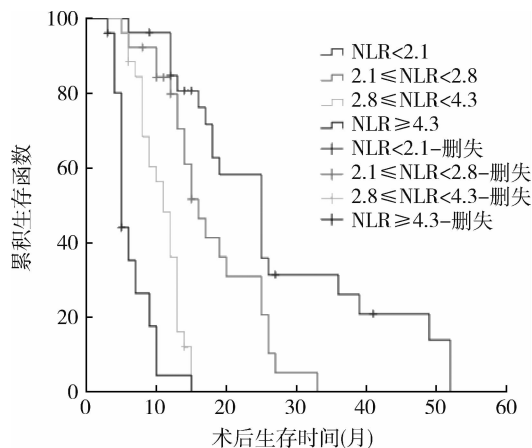


图1 不同NLR组患者的生存曲线

放某些细胞毒性物质或诱导启动肿瘤细胞凋亡程序^[11]。因此,淋巴细胞质和量水平降低,势必导致肿瘤免疫反应过程中的细胞毒作用及肿瘤细胞凋亡作用削弱。Lowes等^[12]的研究也证实了这一点。综上所述,外周血淋巴细胞计数的减少以及中性淋巴细胞的增多,导致NLR的升高,均提示恶性肿瘤患者的预后不良,本研究中随着NLR的增高,胰腺癌患者术后中位生存时间及1年生存率减少,提示高NLR是胰腺癌患者术后死亡风险增高的独立危险因素。

高NLR影响肿瘤预后的机制目前尚未阐明,目前认为可能处于一种相对高中性粒细胞和低淋巴细胞的环境中,机体抗肿瘤免疫状态不平衡,形成有利于肿瘤复发的微环境^[13]。本研究发现高NLR状态与肿瘤分化低,淋巴结转移,T分期晚,脉管侵犯呈正相关,而这些因素均提示预后不佳。一项关于胰腺导管腺癌(PDAC)患者根治术后预后关系的研究发现,PDAC患者根治术前外周血NLR的增高与肿瘤直径大、组织分化差、病理T分期和N分期高、临床分期晚均有关,这和本研究的结果一致^[14]。目前,国内外关于NLR和胰腺癌根治术后患者预后关系的研究不多,国外一项研究,对74例接受根治性手术的胰腺导管腺癌患者预后的分析结果显示,术前外周血NLR < 5患者术后中位生存时间为52个月,而NLR ≥ 5的患者术后中位生存时间仅为12个月^[15]。另外国内一项关于胰腺癌患者根治术后预后的研究发现,高NLR组(NLR ≥ 2.4)和低NLR组(NLR < 2.4)术后1年生存率分别为64.5%和73.5%,差异有统计学意义^[16]。以上研究结果与本研究结果一致,均提示高NLR是胰腺癌患者术后死亡风险增高的独立危险因素。以上研究中均以NLR中位数,将患者分为两组,

比较两组患者术后1年生存率或中位生存时间,而本研究中发现肿瘤直径、组织分化程度、病理T分期和淋巴结转移,均会不同程度对NLR的大小产生影响,因此本研究中,依据NLR四分位点,将患者分为4组进行分析。

综上所述,术前外周血NLR高是影响胰腺癌患者预后的危险因素,并且NLR的高低可反映肿瘤某些临床病理特征。本研究工作中纳入的病例数有限,仅研究了NLR对接受胰腺癌根治性手术患者预后的影响,对未接受手术治疗、仅接受姑息手术的患者预后,以及NLR对患者术后并发症的发生率未进一步研究,另外,本研究中未纳入化疗的病例资料,NLR对于化疗效果的评价,研究甚少。此外,NLR取值的高低,国内外尚无明确的定值,将会进一步研究。在未来的研究中,NLR这一廉价易得的指标定能为胰腺癌患者的个体化诊疗、改善患者的预后以及提高患者生存率带来新的思路。

参考文献

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29
- 2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics [J]. CA Cancer Clin, 2013, 63(1): 11-30
- 3 中华医学会外科学分会胰腺外科学组, 胰腺癌诊治指南(2014) [J]. 中华外科杂志, 2014, 5(12): 881-887
- 4 田明, 孟文物, 张磊, 等. 胰腺癌预后的影响因素分析(附71例报道) [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(9): 1057-1061
- 5 朱绍华. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对评估晚期胃癌患者预后的临床价值 [J]. 癌症进展, 2015, 13(5): 561-564
- 6 Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis [J]. Ann Surg, 2013, 258(2): 301-305
- 7 Zhao JJ, Pank W, Wang W, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating neutrophils in gastric adenocarcinoma after resection [J]. PLoS One, 2012, 7: e33655
- 8 Zheng TL, Cao K, Liang C, et al. Prognostic value of C-reactive protein in esophageal cancer: a meta-analysis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(19): 8075-8081
- 9 Toriola AT, Cheng TY, Neuhauser ML, et al. Biomarkers of inflammation are associated with colorectal cancer risk in women but are not suitable as early detection markers [J]. Int J Cancer, 2013, 132(11): 2648-2658
- 10 王婷婷, 庄园, 陈娜, 等. 肿瘤相关中性粒细胞在胃癌中的分布、表型及其免疫抑制功能研究 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(6): 587-591
- 11 刘云鹤, 于建春, 贾英杰, 等. 508例恶性肿瘤患者外周血淋巴细胞亚群分析 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(6): 405-408

(下转第183页)

其次为神门、风池、大钟及大椎等,配穴包括足三里、太溪穴、膈俞等。针灸对 VaD 具有多环节、多层次、多途径的调整作用,可以保护神经元、抑制细胞凋亡、调节神经递质、减轻炎性损伤及氧化应激损伤、促进血管再生等作用,取得了一定的成果。然而 VaD 的发生是复杂的、多因素的过程,目前,针灸治疗 VaD 的实验研究尚存在一些问题:①模型复制方面:实验研究中采用的 VaD 动物模型不统一,多可见颈动脉夹闭再灌注、四血管夹闭再灌注,在上述两种模型中的模型复制方法亦不统一,导致结果可比性欠佳;②行为学评价标准方面:现在多用水迷宫、Y 迷宫、跳台实验等评判疗效,然而实验仪器设计不统一,主观因素偏多,不能客观的评价模型;③实验设计方面:多数实验研究设计不够严谨,且样本量偏小,导致可信度差,且实验观察指标多以单一指标为主,缺乏信号通路方面的研究。在今后的研究中可规范实验设计,以信号通路作为切入点,开展更深层次的研究,为针灸治疗 VaD 提供实验依据。

参考文献

- Manes F. The huge burden of dementia in Latin America[J]. *Lancet Neurol*, 2016,15(1):29
- Korczyn AD, Vakhapova V, Grinberg LT. Vascular dementia[J]. *J Neurol Sci*, 2012,322(1-2):2-10
- Chen LP, Wang FW, Zuo F, *et al*. Clinical research on comprehensive treatment of senile vascular dementia[J]. *J Tradit Chin Med*, 2011,31(3):178-181
- 马莉,王诗陶,刘征. 电针额区对血管性痴呆大鼠行为学及脑内 cAMP-PKA-CREB 信号通路的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2017,33(1):50-52
- 王晔,朱燕珍. 电针对血管性痴呆大鼠海马 PI₃K p85/Akt 信号的影响[J]. *山东中医药大学学报*, 2016,40(5):471-473
- 张媛媛,张庆萍,井杰,等. 耳针对血管性痴呆大鼠事件相关电位 P300 的影响[J]. *湖北中医杂志*, 2017,39(2):1-4
- 卢雨薇,吕明庄,贺志光. 耳穴埋针对血管性痴呆大鼠记忆障碍及 β 淀粉样前体蛋白表达的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2007,26(5):44-46
- 罗永坚,蔺心敬,李吕力,等. 血管性痴呆模型大鼠海马神经元凋亡和病理改变的实验研究[J]. *中国老年学杂志*, 2008,28(18):1788-1790
- Sun ZK, Ma XR, Jia YJ, *et al*. Effects of resveratrol on apoptosis in a rat model of vascular dementia[J]. *Exp Therapeut Med*, 2014,7(1):843-848
- Gustafsson AB, Gottlieb RA. Bcl-2 family members and apoptosis, taken to heart[J]. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007,292(1):C45-C51
- Wolter KG, Hsu YT, Smith CL, *et al*. Movement of Bax from the cytosol to mitochondria during apoptosis[J]. *J Cell Biol* 1997,139(12):1281-1292
- 林丽婷,闫超群,曹燕,等. 针刺对血管性痴呆模型大鼠脑梗死体积与海马神经元损伤的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016,31(12):5182-5185
- 黄晓江,蒋雯雯,贾丛林,等. 电针对血管性痴呆模型大鼠学习记忆功能及海马神经细胞凋亡和突触素表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015,35(17):4786-4788
- 田文静,黄琳娜,王瑞辉,等. 方氏头针对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区星形胶质细胞凋亡的影响[J]. *针刺研究*, 2015,40(1):6-12
- 鹿俊磊,顿玲露,卢昌均,等. 针刺对血管性痴呆大鼠 Bax 和 Bcl-2 表达的影响[J]. *吉林中医药*, 2015,35(8):841-843
- Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2010;87(5):779-789
- Zhang L, Yang L. Anti-inflammatory effects of vinpocetine in atherosclerosis and ischemic stroke: a review of the literature[J]. *Molecules*, 2014,20(1):335-347
- 陈英华,孙忠人,金弘,等. 针刺对血管性痴呆大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 及学习记忆能力的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2013,29(5):56-60
- 忽浩杰,朱广旗,葛成慧,等. 不同时期电针对血管性痴呆大鼠海马组织 IL-1 β 、TNF- α 含量及其学习记忆能力的影响[J]. *贵阳中医学院学报*, 2009,31(3):50-53
- 黄琳娜,安军明,田文静,等. 方氏头皮针对血管性痴呆大鼠海马组织中炎症因子 IL-6 表达的影响[J]. *陕西中医*, 2013,34(3):380-381
- 高康,李飞,张庆萍,等. 电针对血管性痴呆大鼠血清、脑组织中乙酰胆碱酯酶活性及学习记忆能力的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2013,40(11):2367-2368
- 杨琼,戴桃李,潘娅,等. 针刺耳穴对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马胆碱乙酰转移酶表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015,35(23):6712-6714
- 姚国恩,王景周,陈曼娥. 血管性痴呆大鼠认知障碍的 NMDAR 机制研究[J]. *第三军医大学学报*, 2002,24(12):1408-1410
- 张茜,张闯,张佳音,等. 电针对血管性痴呆大鼠海马谷氨酸、钙离子含量及 N-甲基-D-天冬氨酸受体表达的影响[J]. *针刺研究*, 2016,41(6):509-514
- Liu H, Zhang J. Cerebral hypoperfusion and cognitive impairment: the pathogenic role of vascular stress[J]. *Int J Neurosci*, 2012,122(6):494-499
- 牛文民,刘智斌,杨晓航,等. 针药合用刺激嗅觉系统对血管性痴呆大鼠学习记忆功能及海马自由基系统的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2010,34(5):740-742
- (收稿日期:2017-03-29)
- (修回日期:2017-05-11)
- (上接第 144 页)
- Lowes LF, Hedley BD, Keeney M, *et al*. User-defined protein marker assay development for characterization of circulating tumour cells using the cell search(R) system[J]. *Cytometry A*, 2012,81(11):983-995
- Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, *et al*. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011,11(8):519-531
- 叶斯斯,尹雅琪,白莉. 术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与胰腺导管腺癌患者根治术后预后关系的分析[J]. *肿瘤*, 2016,36(3):310-318
- Garcea G, Ladwa N, Neal CP, *et al*. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2011,35(4):868-872
- 吴永杰,刘海亮,胡明根,等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值对胰腺癌预后的判断价值[J]. *中华医学杂志*, 2015,95(28):2291-2293
- (收稿日期:2017-01-09)
- (修回日期:2017-02-09)