

其与肾癌的病理分级和临床分期密切相关,本研究也检测到了 TNM 临床Ⅲ、Ⅳ期膀胱癌患者 Nucleostemin mRNA 的表达量显著高于Ⅰ、Ⅱ期患者,病理低分级的膀胱癌患者高于高分级的患者。Wei 等^[9]使用大肠癌细胞系上调 Nucleostemin 基因表达,结果发现大肠癌细胞的侵袭能力得到了显著的增加,本研究也观察到了肿瘤浸润深度达到肌层和有淋巴结转移的患者 Nucleostemin mRNA 的表达量显著高于未浸润到肌层患者和淋巴结无转移的患者,上述的结果提示了在膀胱癌中 Nucleostemin 表达上调可能参与了肿瘤的向周围组织浸润和远处转移。

综上所述,膀胱癌组织中 Nucleostemin 基因高表达,其表达变化可能参与膀胱癌的发生、发展、侵袭和转移过程。

参考文献

- 1 温登瑰,张思维,郑荣寿,等. 中国 2009 年膀胱癌发病和死亡资料分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(7):521-527
- 2 白云,熊艳杰,杨文平,等. 膀胱癌组织中线粒体融合蛋白 2 基因表达及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(12):36-38
- 3 王娇,野娜,韩世愈. Nucleostemin 通过 p53 与非 p53 途径调控细胞增殖的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(22):4057-4059
- 4 苏晓程,王健,叶纯,等. 肾癌组织中 nucleostemin 表达的研究[J]. 河北医药, 2016, 38(7):976-978
- 5 Amini S, Fathi F, Mobalegi J, *et al.* The expressions of stem cell markers: Oct4, Nanog, Sox2, nucleostemin, Bmi, Zfx, Tcl1, Tbx3, Dppa4, and Esrrb in bladder, colon, and prostate cancer, and certain cancer cell lines[J]. Anat Cell Biol, 2014, 47(1):1-11
- 6 韩崇旭,许文荣,孙艳. 干细胞及肿瘤细胞中 nucleostemin 基因的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(7):514-517
- 7 Nikpour P, Mowla SJ, Jafarnejad SM, *et al.* Differential effects of Nucleostemin suppression on cell cycle arrest and apoptosis in the bladder cancer cell lines 5637 and SW1710[J]. Cell Prolif, 2009, 42(6):762-769
- 8 张昊,徐卫丽,武玉东,等. 不同病理分级和临床分期的肾癌组织中 nucleostemin mRNA 的表达[J]. 郑州大学学报:医学版, 2015, 50(3):437-438
- 9 Wei B, Huang Q, Zhong X. Upregulation of nucleostemin in colorectal cancer and its effects on cell malignancy[J]. Onco Targets Ther, 2015, 21(8):1805-1814

(收稿日期:2017-09-01)

(修回日期:2017-09-18)

重组改构人肿瘤坏死因子联合治疗非小细胞肺癌的临床疗效

翁小娇 吴日平 高鑫艳 赖金火

摘要 目的 探讨注射用重组改构人肿瘤坏死因子联合多西他赛加顺铂化疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的临床效果。**方法** 选取2013年5月~2016年3月笔者医院收治的178例NSCLC患者,根据就诊顺序随机分为对照组和研究组,每组89例。对照组予多西他赛联合顺铂方案治疗,研究组在上述基础上加用重组改构人肿瘤坏死因子治疗,均以21天为1个疗程,连续治疗4个疗程,并酌情予对症处理。检测血清肿瘤标志物变化,应用中国癌症化疗患者生活质量量表(QLQ-CCC)和卡氏功能状态量表(KPS)评估生活质量,记录毒性不良反应情况和生存情况,并比较临床效果。**结果** 与治疗前比较,两组血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖蛋白抗原125(CA125)、细胞角蛋白19片段(Cyfra21-1)水平降低($P < 0.01$),QLQ-CCC量表躯体、心理、社会评分及总评分均降低($P < 0.01$),KPS评分升高($P < 0.05$);与对照组比较,研究组CEA、CA125、Cyfra21-1水平较低($P < 0.01$),QLQ-CCC量表躯体、心理、社会评分及总评分均较高($P < 0.01$),KPS评分较高($P < 0.05$),客观缓解率(ORR)较高($P < 0.05$);截止随访,对照组生存率为35.96%(32/89)低于研究组生存率64.04%(57/89),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 注射用重组改构人肿瘤坏死因子联合多西他赛加顺铂化疗非小细胞肺癌疗效显著,有效提高生存率和生活质量,值得临床推广。

关键词 非小细胞肺癌 重组改构人肿瘤坏死因子 多西他赛 顺铂

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.026

Clinical Effect of Recombinant Mutant Human Tumor Necrosis Factor on the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. Weng Xiaojiao,

作者单位:350001 福州,福建医科大学附属协和医院

通讯作者:赖金火,主任医师,电子信箱:ljh1802@sina.com

Wu Riping, Gao Xinyan, et al. Fujian Medical University Union Hospital, Fujian 350001, China

Abstract Objective To investigate the clinical effect of Recombinant Mutant Human Tumor Necrosis Factor injection combined with docetaxel and cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer. **Methods** Totally 178 patients with NSCLC in our hospital from May 2013 to March 2016 were randomly divided into the control group and the study group, 89 patients each. The control group was treated with docetaxel combined with cisplatin treatment, and the study group received more with recombinant mutant human tumor necrosis factor injection, 21d for a course, and 2 groups were treated for 4 courses. Levels of serum tumor markers changes, application of Chinese cancer chemotherapy patient quality of life scale (QLQ-CCC) and the Karnofsky performance status scale (KPS) assessment of quality of life were compared, and toxicity and survival rate were recorded, and the clinical effects were compared. **Results** Compared with before treatment, 2 groups of serum tumor markers carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125) and cytokeratin 19 fragment (Cyfra21-1) decreased ($P < 0.01$), QLQ-CCC scale physical, psychological and social score and total scores decreased ($P < 0.01$), KPS scores increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the study group of CEA, CA125 and Cyfra21-1 were lower ($P < 0.01$), levels of QLQ-CCC scale physical, psychological and social scores and total scores were higher ($P < 0.01$), KPS scores were higher ($P < 0.05$), objective response rate (ORR) was higher ($P < 0.05$). At the cut-off follow-up, the survival rate of the control group 35.96% (32/89) was lower than the study group, and the survival rate 64.04% (57/89) was lower than the study group ($P < 0.05$). **Conclusion** Recombinant Mutant Human Tumor Necrosis Factor injection combined with docetaxel and cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer was effective, and it can improve the survival rate and quality of life, which was worthy of promotion.

Key words Non-small cell lung cancer; Recombinant human tumor necrosis factor; Docetaxel; Cisplatin

在我国,肺癌发生率和病死率已居恶性肿瘤之首,其中约 80% 为非小细胞肺癌 (nonsmall cell lung cancer, NSCLC)^[1]。伴随日益加剧的空气污染、不良生活习惯、基因易感性等因素,NSCLC 发生率呈上升趋势。目前,肺癌主要以外科手术为主,但约 80% 确诊时已属晚期,往往失去绝佳的手术时机,只能求助于内科治疗^[2]。尽管近年来肺癌的治疗方案有了一定改进,但 NSCLC 生存率方面改善仍不明显,5 年内生存率仍徘徊在 15% 左右^[3,4]。美国国立综合癌症网络 NSCLC 指南明确指出晚期 NSCLC 可先行新辅助化疗^[5]。目前以铂类药物为主化疗方案是公认的晚期 NSCLC 标准治疗方案,多西他赛作为二线药物,常用于晚期复治。肿瘤坏死因子 (TNF) 是迄今最强抗肿瘤效应的细胞因子,对多种肿瘤细胞有直接细胞毒性作用^[6]。但鉴于 TNF 用量大和毒性作用强,其在临床应用受到限制,因此应用基因或蛋白工程技术改造天然肿瘤坏死因子 (nTNF),以降低其毒不良反应,增强临床疗效。笔者予重组改构人肿瘤坏死因子 (rmhTNF) 联合多西他赛加顺铂治疗晚期 NSCLC,探讨其临床效果,为临床用药提供指导,现报道如下。

资料与方法

1. 临床资料:本研究选取 2013 年 5 月~2016 年 3 月笔者医院诊治的中晚期 NSCLC 患者 178 例为研究对象,均经纤维支气管镜活检或灌洗液病理或痰脱落细胞学检查证实,并均为初治,化疗前未行任何抗肿瘤治疗,病灶大小可测量、可评估。(1)入组标准:

①病理或细胞学确诊晚期 NSCLC;②年龄 18~70 岁,性别不限;③KPS 评分 ≥ 70 分,预计生存期 > 6 个月;④心电图、肝肾功能、血常规均在正常范围;⑤依从性好,自愿受试,并获知情同意。(2)排除标准:①可手术治疗的早期 NSCLC;②特殊人群,如妊娠、哺乳期女性;③化脓性或急慢性伤口迁延不愈,或活动性肺结核;④严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍;⑤存在重组改构人肿瘤坏死因子、多西他赛、顺铂用药禁忌;⑥临床资料不全,影响效果判定。根据就诊顺序随机分为对照组与研究组,每组 89 例。其中对照组男性 49 例,女性 40 例。患者年龄 35~68 岁,平均年龄 64.58 ± 9.08 岁。病理分型:鳞癌 45 例,腺癌 44 例。临床分期:Ⅲ期 43 例,Ⅳ期 46 例;研究组男性 47 例,女性 42 例。患者年龄 35~70 岁,平均年龄 64.73 ± 9.14 岁。病理分型:鳞癌 43 例,腺癌 46 例。临床分期:Ⅲ期 41 例,Ⅳ期 48 例。两组性别、年龄、病理类型、临床分期等临床资料经统计学处理差异无统计学意义 ($P > 0.05$),有均衡性。

2. 治疗方法:对照组予多西他赛联合顺铂治疗,具体用法:多西他赛 (江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 13032135) $1250\text{mg}/\text{m}^2 + 150\text{ml}$ 0.9% 氯化钠注射液,静脉滴注,30min 滴注完毕,第 1、8 天;顺铂 (山东齐鲁制药有限公司,批号 107013CF) $75\text{mg}/\text{m}^2 + 250\text{ml}$ 0.9% 氯化钠注射液,静脉滴注,1h 滴注完毕,第 1 天;研究组在上述基础上加用 rmhTNF (上海唯科生物制药有限公司,批号 20130508) $10 \times 10^6\text{U}/\text{m}^2$,第

1~5 天皮下注射。两组均以 21 天为 1 个疗程,连续治疗 4 个疗程。根据各自化疗情况,予水化、止吐等对症处理,若出现严重骨髓抑制,白细胞计数 $<3.0 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9/L$,酌情予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗。

3. 观察指标:(1)肿瘤标志物:采集晨起空腹肘静脉血 5ml,3000r/min,离心 3min,收集上层血清于离心管中,并置于 -20°C 环境中冷冻保存。应用化学发光免疫分析法检测血清癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA)、糖蛋白抗原 125(carbohydrate antigen-125,CA125)、细胞角蛋白 19 片段(Cytokeratin-19-fragment,Cyfra21-1),试剂盒均购自上海晶抗生物工程有限公司。(2)生活质量:应用中国癌症化疗患者生活质量量表(QLQ-CCC)评估生活质量,卡氏功能状态量表(KPS)评估功能状态。(3)安全性:毒性不良反应按照 WHO 抗癌药物急性和亚急性毒性不良反应分度标准^[7]。(4)生存期:随访至 2017 年 7 月 30 日,并详细记录患者生存时间和生存例数,并计算生存率。

4. 疗效标准:临床疗效评价标准参照 WHO 实体瘤标准^[8],如下:完全缓解(CR):病灶完全消失,并维持 >4 周,并无新发病灶;部分缓解(PR):病灶体积减少 $\geq 50\%$,维持 4 周以上,并无新病灶;稳定(SD):病灶体积减少 $<50\%$ 或增大 $\leq 25\%$;进展(PD):病灶增大 $>25\%$ 或出现新病灶。客观缓解率(ORR) = $(\text{CR} + \text{PR})/\text{总例数} \times 100\%$ 。

5. 统计学方法:数据统一整理,采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内、间予独立样本 t 检验,计数资料予 $R \times C \chi^2$ 检验,等级资料予秩和检验,组间生存率予 Kaplan-Meier 法,两两比较采用 Log-Rank 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血清肿瘤标志物比较:与治疗前比较,两组血清肿瘤标志物 CEA、CA125、Cyfra21-1 水平均显著降低($P < 0.01$);与对照组比较,研究组 CEA、CA125、Cyfra21-1 水平显著较低($P < 0.01$),详见表 1。

表 1 两组血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA (ng/ml)		CA125 (U/ml)		Cyfra21-1 (ng/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	12.94 $\pm$ 1.76	8.43 $\pm$ 1.13 [#]	118.69 $\pm$ 15.88	82.27 $\pm$ 10.83 [#]	16.11 $\pm$ 2.27	12.84 $\pm$ 1.81 [#]
研究组	13.07 $\pm$ 1.81	6.29 $\pm$ 0.78 ^{*#}	120.12 $\pm$ 16.42	70.55 $\pm$ 10.04 ^{*#}	16.08 $\pm$ 2.28	10.13 $\pm$ 1.41 ^{*#}

与对照组比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较,[#] $P < 0.05$;CEA. 癌胚抗原;CA125. 糖蛋白抗原 125;Cyfra21-1. 细胞角蛋白 19 片段

2. 生活质量比较:与治疗前比较,两组 QLQ-CCC 量表躯体、心理、社会评分及总评分均显著降低($P < 0.01$),KPS 评分明显升高($P < 0.05$);与对照组

比较,研究组 QLQ-CCC 量表躯体、心理、社会评分及总评分均显著升高($P < 0.01$),KPS 评分明显升高($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 两组生活质量比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	QLQ-CCC								KPS	
	躯体		心理		社会		总分		治疗前	治疗后
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
对照组	27.61 $\pm$ 3.76	18.29 $\pm$ 2.58 [*]	13.36 $\pm$ 1.84	7.37 $\pm$ 1.02 [*]	9.56 $\pm$ 1.28	6.07 $\pm$ 0.81 [*]	52.26 $\pm$ 7.24	34.67 $\pm$ 4.74 [*]	74.52 $\pm$ 10.34	79.46 $\pm$ 11.28 [*]
研究组	27.48 $\pm$ 3.81	23.66 $\pm$ 3.24 ^{**}	13.41 $\pm$ 1.90	10.88 $\pm$ 1.49 ^{**}	9.55 $\pm$ 1.31	8.13 $\pm$ 1.14 ^{**}	52.18 $\pm$ 7.38	46.14 $\pm$ 6.42 ^{**}	74.48 $\pm$ 10.29	85.52 $\pm$ 12.18 ^{**}

与对照组比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$

3. 临床疗效:经 4 个疗程治疗后,对照组 CR20 例,PR28 例,SD20 例,PD21 例,ORR 为 53.93% (48/89);研究组 CR30 例,PR34 例,SD14 例,PD12 例,ORR 为 71.91% (64/89),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4. 安全性:两组的毒性不良反应中血小板计数下降、白细胞计数下降、周围神经毒性、静脉炎发生率,

比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。研究组畏寒发热发生率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 rmhTNF- α 有关不良反应包括畏寒发热症状,而症状均为轻度,无需特殊处理,均能自行消失。全组未见严重肾功能损害、心电图异常、低血压等不良反应,详见表 3。

表 3 两组毒性不良反应发生率比较 [n(%)]

组别	n	血小板计数下降	白细胞计数下降	周围神经毒性	静脉炎	畏寒发热
对照组	89	22(24.71)	64(71.91)	29(32.58)	18(20.22)	0(0)
研究组	89	19(21.34)	70(78.65)	25(28.09)	14(15.73)	19(21.34)

5. 生存期比较:截止随访,对照组平均生存时间为 12.667 个月,95% 置信区间(11.148,14.185);研究组平均生存时间为 15.397 个月,95% 置信区间(13.857,16.938)。对照组生存率为 35.96% (32/89),研究组生存率为 64.04% (57/89),经 Log - Rank 检验差异有统计学意义($P < 0.05$,图 1)。

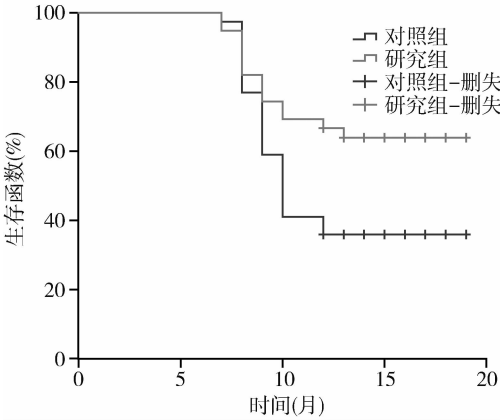


图 1 两组生存曲线图

讨 论

NSCLC 是肺癌最常见的组织学类型,也是癌症相关死亡的重要原因,严重威胁着人类生命安全。目前,临床晚期 NSCLC 治疗方法主要有化疗、放疗、分子靶向治疗、免疫治疗。介入治疗、中医药治疗等 6 种方法^[9]。NSCLC 标准一线方案是以铂类为基础联合方案(长春瑞滨、吉西他滨、紫杉醇等),但其缓解率低和耐药的产生,然而多数短时间内出现疾病进展而需进入二线化疗^[10]。多西他赛是紫杉醇类药物,在目前标准二线方案中费用最低,是唯一已公认用于 NSCLC 一线和二线治疗^[11]。其机制是促进微管蛋白聚合作用、抑制微管解聚,形成稳定的非功能性维管束,从而破坏癌细胞有丝分裂^[12]。多西他赛与微管蛋白结合能力是紫杉醇的 2 倍,并与紫杉醇有不完全交叉耐药,即使紫杉醇方案失败,予多西他赛仍可有效^[13]。一项 Mate 分析显示,DP 方案与 NP 方案治疗 NSCLC 疗效相当,但前者能提高生存率,延长生存周期,并提高生活质量,且用药安全性和耐受性较好,尤其适用于老年体弱者^[14]。

TNF 是 Caswell 在 1975 年首次报道,可在体内特

异性杀伤肿瘤细胞,但对正常细胞无明显毒性作用,是目前发现抗肿瘤效应最强烈的细胞因子。其机制主要以下方式实现:①破坏肿瘤细胞血供血管,使其缺氧、崩解;②与肿瘤细胞膜受体结合,从而引起细胞器病变,导致细胞凋亡^[15];③逆转肿瘤细胞耐药,并增强机体免疫细胞对其杀伤力^[16]。rmhTNF 是应用基因工程技术对 nTNF 进行改造后获得的高活性、低毒性变构体,是全球第 1 个上市的 TNF 变构体。体外研究已证实,rmhTNF 与 hTNF 有相类似的抗肿瘤活性。rmhTNF 对肿瘤细胞由选择性杀伤作用,并与细胞毒性癌药物不同,同时其浓度高出正常细胞 100 ~ 10000 倍才会产生抑制作用,而这一点是传统抗肿瘤药物所不能比拟的。本研究中,研究组 ORR 为 71.79%,明显高于对照组的 53.93% ($P < 0.05$),提示 rmhTNF 联合多西他赛加顺铂治疗晚期 NSCLC 疗效确切,一项循证医学亦证实 rmhTNF 联合常规化疗方法治疗可提高晚期 NSCLC 近期疗效,并改善患者一般情况和生活质量^[17]。

肿瘤标志物是癌基因及其产物异常表达所分泌的生物活性物质,其表达水平异常往往早于临床影像学表现,可在一定程度上反映肿瘤发生、发展。CEA 是较早发现与肿瘤相关的标志物,但其敏感度、特异性均较低,通常用于辅助诊断,在 NSCLC 早期诊断、预后中尤为重要。CA125 是一种由抗卵巢癌细胞系单克隆抗体证实的糖蛋白,可作为肺癌独立预后指标之一。NSCLC 患者血清 CA125 水平显著高于呼吸系统其他疾病和正常人,从而提示 CA125 对诊断肺癌有一定的临床价值,而肺腺癌中表达最高。Cyfra21 - 1 是细胞角蛋白 19 (CYK - 19)的可溶性片段,细胞癌变时 Cyfra21 - 1 经蛋白酶降解或细胞凋亡后被释放入血,目前被认为是可检测肺癌的标志物,尤其对 NSCLC 的诊断具有重要价值^[18]。因此,同时检测 CEA、CA125、Cyfra21 - 1 具有较高敏感度和特异性,对 NSCLC 早期诊断、化疗反应、机体肿瘤负荷和预后积极指导作用。

晚期 NSCLC 患者常伴很多全身症状,肿瘤细胞进展和化疗药物的毒不良反应,使其体质状况下降,

免疫功能降低,从而严重影响生活质量。同时,机体免疫力减退,又进一步导致肿瘤的发展和恶化。本研究中,两组 QLQ - CCC 量表评分均降低,但研究组 QLQ - CCC 量表评分较对照组均较高($P < 0.01$),并 KPS 评分较高($P < 0.05$),这可能与催熟树突状细胞,从而激活和刺激 T 细胞,加强机体免疫功能有关,其具体机制有待于进一步探讨。

有关 rmhTNF 毒性不良反应,国内外文献均有报道。本研究中观察到与 rmhTNF 有关不良反应有畏寒、发热症状,不需做特殊治疗,亦不影响化疗疗效,并停药后均能自行消失。本研究还显示,截至随访日期,研究组生存率高于对照组($P < 0.05$),表明 rmhTNF 联合多西他赛加顺铂可延长晚期 NSCLC 患者生存时间,并提高生存率。综上所述,rmhTNF 联合多西他赛加顺铂治疗晚期非小细胞肺癌效果确切,能改善机体功能状况和生活质量,并毒性不良反应较轻,均能耐受,有效提高生存率和生活质量,值得临床推广与应用。

参考文献

- 1 任军龙,薛磊,孙光远,等.胸腔镜下肺癌根治术治疗早期非小细胞肺癌临床观察[J].山东医药,2015,55(23):48-50
- 2 金静思,贺巾钊,周黎明.非小细胞肺癌分子靶向治疗药物的现状及进展[J].中国肿瘤临床,2015,42(17):881-885
- 3 Yun M, Kim EO, Lee D, *et al.* Melatonin sensitizes H1975 non-small-cell lung cancer cells harboring a T790M-targeted epidermal growth factor receptor mutation to the tyrosine kinase inhibitor gefitinib[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(3):865-872
- 4 罗阔,杨志祥.晚期非小细胞肺癌的化学治疗进展[J].中国医药导报,2015,12(8):37-41
- 5 Yoh K, Kubota K, Ohmatsu H, *et al.* Feasibility study of zoledronic acid plus cisplatin-docetaxel as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer with bone metastases[J]. Anticancer Res, 2012, 32(9):4131-4135
- 6 穆海玉,沈春燕,胡素萍.重组改构人肿瘤坏死因子联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2008,13(10):884-887
- 7 王怀碧,李封,陶劲,等.低剂量重组改构人肿瘤坏死因子联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J].临床合理用药杂志,2016,9(30):72-73
- 8 Jang HJ, Kim BC, Kim HS, *et al.* Comparison of RECIST 1.0 and RECIST 1.1 on computed tomography in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Oncology, 2014, 86(86):117-121
- 9 赵铎,高宝安.中晚期非小细胞肺癌联合治疗研究进展[J].海南医学,2016,27(3):438-441
- 10 邓新娜,赵淑芳,李阳,等.康莱特注射液联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(18):1951-1953
- 11 李俊,焦俊云.多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].中国药物与临床,2014,14(9):1256-1258
- 12 梁勇.多西他赛联合顺铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2014,21(9):1129-1130
- 13 Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, *et al.* Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2):143
- 14 刘太省,吴华,庄贤勉,等.铂类联合多西他赛或长春瑞滨一线治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J].中国肺癌杂志,2014,17(4):327-335
- 15 任莉,周清华,勾红峰,等.重组改构人肿瘤坏死因子与化疗联合治疗非小细胞肺癌临床疗效及生存情况观察[J].华西医学,2008,23(3):521-522
- 16 米丽丽,王伟,王瑞,等.重组改构人肿瘤坏死因子联合 TC 方案术后辅助治疗非小细胞肺癌的效果[J].实用医学杂志,2013,29(18):3051-3053
- 17 马杰,孙茜,李银平.重组改构人肿瘤坏死因子联合常规化疗治疗晚期非小细胞肺癌有效性和安全性的系统评价[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(5):296-299
- 18 陈旭芳,梁莉,宫薇薇,等.晚期非小细胞肺癌血清 CEA、CA125 与 Cyfra21-1 联合检测临床观察[J].中国煤炭工业医学杂志,2016,19(6):826-830

(收稿日期:2017-09-01)

(修回日期:2017-09-10)

红花提取物对肝纤维化大鼠肝线粒体的作用

胡志伟

摘要 目的 探讨红花提取物对肝纤维化大鼠肝细胞线粒体的保护作用。**方法** 二乙基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化模型,实验组口服红花提取物,分离各组肝组织细胞线粒体,观察肝细胞线粒体形态学改变,检测 MDA 和 SOD 在肝细胞线粒体中的水