

## 养正消积胶囊联合 XELOX 疗法对晚期恶性消化道肿瘤患者 T 细胞亚群及生活质量的影响

陈磊

(济南市市中区人民医院 综合内二科, 济南 250000)

**【摘要】目的:**探讨养正消积胶囊联合 XELOX 疗法对晚期恶性消化道肿瘤 (AGC) 患者 T 细胞亚群及生活质量的影响。**方法:**选取 2013 年 6 月至 2016 年 6 月济南市市中区人民医院收治的 AGC 患者 100 例, 依据治疗方法分为 XELOX 组和联合组, 每组 50 例, XELOX 组给予 XELOX 疗法治疗, 联合组在此基础上给予养正消积胶囊治疗。**结果:**联合组治疗有效率明显高于 XELOX 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 联合组治疗后  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$  水平明显高于 XELOX 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 联合组骨髓抑制、胃肠等不良反应发生率明显低于 XELOX 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 联合组治疗后生活质量量表 (QOL) 得分和生存率明显高于 XELOX 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:**养正消积胶囊联合 XELOX 疗法可有效改善 AGC 患者免疫功能, 减少化疗毒副作用。

**【关键词】**养正消积胶囊; XELOX 疗法; 晚期恶性消化道肿瘤; T 细胞亚群; 生活质量

**【中图分类号】**R932

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2018)08-0030-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.08.007

## Efficacy of yangzhengxiaoji capsule combined XELOX therapy for the T-lymphocyte subset and quality of life in patients with advanced gastrointestinal carcinoma

CHEN Lei

(Department of Internal Medicine 2, the People's Hospital of the Central District of Ji'nan City, Ji'nan 250000, China)

**【Abstract】Objective:** To discuss the efficacy of yangzhengxiaoji capsule combined XELOX therapy for the T-lymphocyte subset and quality of life in patients with advanced gastrointestinal carcinoma (AGC). **Methods:** 100 patients with AGC were selected from June 2013 to June 2016 in the People's Hospital of the Central District of Ji'nan City, according to the treatment method, all patients were divided into XELOX group and combined group, 50 cases in each group, XELOX group was treated with XELOX therapy, combined group on the basis was treated with yangzhengxiaoji capsule therapy. **Results:** The therapeutic response rate of combined group was significantly higher than that of XELOX group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_4^+/CD_8^+$  levels after treatment of combined group were significantly higher than those of XELOX group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The bone marrow suppression and gastrointestinal adverse reaction rates of combined group were significantly lower than those of XELOX group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The quality of life scale (QOL) scores after treatment and survival rate of combined group were significantly higher than those of XELOX group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Yangzhengxiaoji capsule combined XELOX therapy can effectively improve the immune function and decrease the chemical toxic and side effect in patients with AGC.

**【Key words】** yangzhengxiaoji capsule; XELOX therapy; advanced gastrointestinal carcinoma; T-lymphocyte subset; quality of life

恶性消化道肿瘤 (GC) 是临床上一种常见的恶性肿瘤, 其主要的治疗方法为手术治疗, 但多数患者被确诊时已处于中晚期阶段, 尤其是晚期

GC (AGC) 患者, 已失去手术治疗的最佳时机, 因此寻求其他有效的治疗方案具有重要的临床意义<sup>[1]</sup>。目前, 化疗是 AGC 主要的治疗方法之一,

[收稿日期] 2018-02-26

[作者简介] 陈磊, 男, 主治医师; 研究方向: 内科系统及常见肿瘤的诊治; Tel: (0531)81912088; E-mail: xuyangtg@126.com

其中 XELOX 疗法是常用的化疗方案, 可有效控制病情的进展, 但多数患者在多次化疗后, 易出现 T 细胞亚群减少和脏器损害等毒副作用, 严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>。近年来, 有研究显示, 养正消积胶囊是临床上常用的一种中成药补益剂, 具有健脾益肾、化痰解毒之功效, 降低化疗的毒副作用<sup>[3]</sup>。对此, 本研究探讨了养正消积胶囊对患者 T 细胞亚群及生活质量的影响, 以期为临床治疗 AGC 提供新的思路。本次研究已经济南市市中区人民医院 (以下简称我院) 伦理委员会审批且通过。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

前瞻性选取 2013 年 6 月至 2016 年 6 月我院收治且经临床症状、病史、实验室、病理学、镜检、影像学等检查为 AGC 的<sup>[4]</sup>患者。纳入标准: ①无本次治疗药物过敏史; ②年龄 30~80 岁、无精神病病史; ③病理分期Ⅲ~Ⅳ期、预计生存期 >3 个月、Kamofsky 评分 >60 分; ④患者或其家属签署知情同意书。排除标准: ①拒绝或中途退出本次研究; ②转移性恶性消化道肿瘤、有其他原发性恶性肿瘤; ③有心、肾、脑等严重性疾病; ④有糖尿病、高血压等且不可控制者。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组方法** 将符合上述条件的患者依据治疗方法随机分为 XELOX 组和联合组。

**1.2.2 治疗方法** XELOX 组患者给予 XELOX 疗法治疗, 即  $130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  奥沙利铂 (生产厂家: 深圳海王药业有限公司, 批准文号: 国药准字 H20031048) 静脉滴注, 2 h 滴完 (第 1 天); 卡培他滨 (生产厂家: 江苏恒瑞医药股份有限公司, 批准文号: 国药准字 H20133365)  $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ , 早晚餐后各口服 1 次, (第 1 天至第 14 天) 21 d 为一疗程, 期间依据患者实际情况给予胃复安 (生产厂家: 山西云鹏制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H14020782)、地塞米松 (生产厂家: 辰欣药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字 H37021898) 等缓解不良反应, 共 4~6 疗程; 联合组患者在此基础上给予养正消积胶囊 (生产厂家: 石家庄以岭药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字 Z20040095) 治疗, 早、午、晚餐后各口服 1 次, 每次 4 粒, 连

续服用, 21 d 为一疗程, 共 4~6 疗程。

**1.2.3 观察指标和标准** 所有患者通过电话、复诊等方式随访 12 个月, 于治疗前、治疗 3 个月后抽取上臂静脉血 4 mL 并通过购自 beckman coulter 公司的 CytoFLEX 流式细胞仪采用流式细胞技术检测血浆中 T 淋巴细胞亚群 ( $\text{CD}_3^+$ 、 $\text{CD}_4^+$ 、 $\text{CD}_8^+$ ) 水平及计算  $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$  水平, 并行实验室、病理学、镜检、影像学等检查评估治疗疗效, 及采用生活质量量表 (QOL) 评估生活质量<sup>[4]</sup>, 统计分析所有患者治疗疗效、不良反应、生存率; 其中疗效标准参照世界卫生组织实体瘤标准<sup>[5]</sup>, 于治疗 3 个月后进行评估, 肿瘤完全消失且无新病灶出现, 持续  $\geq 1$  个月为完全缓解 (CR); 肿瘤最大直径和最大垂直直径乘积 (V) 缩小  $\geq 50\%$  并持续  $\geq 1$  个月, 且其他病变无进行性加重为部分缓解 (PR); V 缩小  $< 50\%$ , 或增大  $\leq 25\%$  为稳定 (SD); V 增大  $> 25\%$  为进展 (PD); 治疗有效率 (%) = (CR 数 + PR 数) / 总例数  $\times 100\%$ ; QOL 量表<sup>[6]</sup>采用 5 级评分法 (1~5 分), 包括物质生活、躯体健康、心理健康、社会功能等, 共 12 项, 合计 60 分, 得分越高表示生活质量越良好。该量表 Cronbach's  $\alpha$  信度系数为 0.893, 效度系数为 0.846。

**1.2.4 统计分析** 采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据, 对治疗有效率、不良反应发生率、生存率等计数资料比较以率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 对  $\text{CD}_3^+$ 、 $\text{CD}_4^+$ 、 $\text{CD}_8^+$ 、 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$  水平和 QOL 得分等计量资料比较以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共纳入符合条件的患者 100 例, 每组各 50 例。XELOX 组: 男 27 例、女 23 例, 年龄 32~78 岁、平均 ( $55.67 \pm 10.45$ ) 岁, 体质指数 (BMI) 值  $18.76 \sim 28.45 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、平均 ( $22.47 \pm 4.05$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 胃癌 22 例、结直肠癌 16 例、食管癌 12 例, Ⅲ期 36 例、Ⅳ期 14 例, 并发肝转移 10 例、肺转移 5 例、淋巴结转移 22 例、其他转移 8 例。联合组: 男 29 例、女 21 例, 年龄 31~79 岁、平均 ( $56.11 \pm 10.52$ ) 岁, BMI 值  $18.72 \sim 28.38 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、平均 ( $22.41 \pm 4.01$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 胃癌 24 例、结直肠癌 15 例、食管

癌 11 例、Ⅲ期 34 例、Ⅳ期 16 例，并发肝转移 11 例、肺转移 6 例、淋巴结转移 21 例、其他转移 7 例，2 组在性别、年龄、BMI 值、肿瘤类型、分期、并发转移等比较无显著差异 ( $P > 0.05$ )，具有可比性。

## 2.2 2 组患者治疗疗效比较

联合组治疗有效率明显高于 XELOX 组，差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.844$ ,  $P < 0.05$ )，见表 1。

## 2.3 2 组患者 $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 水平比较

XELOX 组和联合组治疗前  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$  水平基本相同，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；联合组治疗后  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$  水平明显高于 XELOX 组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，XELOX 组和联合组治疗后

$CD_8^+$  水平基本相同，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表 2。

## 2.4 2 组患者不良反应比较

XELOX 组和联合组心、肝、肾、外周神经等损害和脱发等不良反应发生率基本相同，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，联合组骨髓抑制、胃肠等不良反应发生率明显低于 XELOX 组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 1 2 组治疗疗效比较 [ $n(\%)$ ]

组别	CR	PR	SD	PD	有效
XELOX 组	4(8.0)	12(24.0)	20(40.0)	14(28.0)	16(32.0)
联合组	8(16.0)	20(40.0)	14(28.0)	8(16.0)	28(56.0)

表 2 2 组  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$  水平比较

组别	$CD_8^+(\%)$		$CD_3^+(\%)$		$CD_4^+(\%)$		$CD_4^+/CD_8^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
XELOX 组	38.52 ± 4.27	37.94 ± 4.19	56.27 ± 5.73	50.01 ± 6.54	41.22 ± 4.14	35.17 ± 4.28	1.04 ± 0.22	0.92 ± 0.22
联合组	38.60 ± 4.33	37.85 ± 4.12	55.65 ± 5.63	67.68 ± 7.02	41.84 ± 4.08	49.21 ± 5.32	1.07 ± 0.29	1.38 ± 0.34
$t$ 值	0.093	0.108	0.546	13.023	0.754	14.540	0.583	8.376
$P$ 值	0.965	0.961	0.587	<0.001	0.418	<0.001	0.562	<0.001

表 3 2 组患者不良反应比较 [ $n(\%)$ ]

组别	心损害	肝损害	肾损害	外周神经损害	脱发	骨髓抑制	胃肠反应
XELOX 组	3(6.00)	8(16.00)	13(26.00)	4(8.00)	5(10.00)	22(44.00)	25(50.00)
联合组	2(4.00)	6(12.00)	10(20.00)	2(4.00)	3(6.00)	10(20.00)	12(24.00)
$\chi^2$ 值	0.000	0.332	0.508	0.177	0.136	6.618	7.250
$P$ 值	0.975	0.792	0.629	0.895	0.924	0.012	0.008

## 2.5 2 组患者 QOL 得分和 12 个月的生存情况比较

治疗前，XELOX 组和联合组 QOL 得分基本相同，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；治疗后，联合组 QOL 得分和生存率明显高于 XELOX 组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

表 4 治疗前后 2 组患者 QOL 得分和 12 个月的生存情况比较

组别	QOL 得分 ( $\bar{x} \pm s$ )		生存 [ $n(\%)$ ]
	治疗前	治疗后	
XELOX 组	34.15 ± 4.05	27.54 ± 3.67	20(40.00)
联合组	33.82 ± 4.01	39.75 ± 4.42	30(60.00)
$t/\chi^2$ 值	0.409	15.028	4.000
$P$ 值	0.683	<0.001	0.046

## 3 讨论

AGC 是临床中较为常见的肿瘤，其发病尚未明确，主要与生活习惯、因素、遗传、环境等有关，治疗的主要目的在于延长患者生存期及提高其生活质量<sup>[7]</sup>。目前，XELOX 疗法是一种不良反应轻、疗效佳的化疗方案，临床上多数患者采纳该化疗方案，但仍不可避免地会对患者造成毒副作用，尤其是在多次化疗后，易引起多脏器功能损害，严重影响患者的化疗耐受性和疗效，不利于改善患者的生存及生活质量<sup>[8-9]</sup>。同时，有研究显示，在恶性肿瘤患者化疗治疗中，化疗药物常会对 T 细胞亚群等免疫细胞造成毒性损害，导致机体免疫功能受抑制，不仅影响机体免疫系统对肿瘤细胞的凋亡作用

而, 还影响机体的抵抗力而增加其他如感染等并发症发生的风险<sup>[10-11]</sup>; 因此, 如何有效改善患者的免疫功能及减轻化疗的毒副作用对改善患者的疗效及生活质量具有重要的临床价值。

而在中医学角度, 恶性肿瘤的发生及化疗的毒副作用与经络受损、痰浊血瘀等有关, 多属邪毒犯正而使消化脏腑升降失调、元气耗伤所致, 对症应以健脾补肾、散结通络、解毒抗癌方可治之<sup>[12-13]</sup>。养正消积胶囊是一种常用的中成药补益剂。近年来, 有研究表明, 在化疗患者中合用养正消积胶囊治疗, 可有效减轻化疗药物对免疫细胞、肝功能、肾功能等毒性作用<sup>[14-15]</sup>。

对此, 本研究通过给予患者养正消积胶囊联合 XELOX 疗法治疗, 发现联合组治疗后  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$  水平明显高于 XELOX 组, 联合组骨髓抑制、胃肠等不良反应发生率明显低于 XELOX 组, 联合组治疗有效率为 56.00%, 明显高于 XELOX 组的 32.00%, 此结果与吴国武等<sup>[16]</sup>、高秋洁等<sup>[17]</sup> 研究基本一致, 表明该疗法可有效改善患者免疫功能及化疗毒副作用, 有利于提高患者的治疗疗效。这可能是由于在 XELOX 疗法中, 其最常见的毒副作用表现为剧烈的消化道反应和骨髓抑制现象等, 且化疗药物的毒性作用还会对患者免疫系统造成损害, 导致免疫功能下降。在本研究联合了养正消积胶囊治疗中, 可能由于其能够有效疏通患者体内湿邪瘀滞之脉络, 使血气得以重新濡养消化道, 如灵芝、人参等可有效抑制血小板的聚集和改善机体的血液循环, 继而能够有效改善了 AGC 患者机体的胃肠道和骨髓等脏器和系统功能, 减少了化疗所致骨髓抑制、胃肠等不良反应发生。同时, 养正消积胶囊还具有扶正不留邪、驱邪不伤正之效用, 能够有效促使患者体内正气阳气增长壮大并祛除消化道内风邪之气, 如黄芪、女贞子等可有效促进 T 淋巴细胞转化和增强 NK 细胞的细胞毒活性, 绞股蓝、白术等可有效增强非特异性免疫功能和巨噬细胞活性<sup>[18]</sup>, 因而能够有效保护了 AGC 患者机体的免疫功能乃至增强  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$  等 T 淋巴细胞的活性和增殖能力, 从而改善患者的免疫功能, 从而提高了患者的化疗耐受性而提高患者的治疗疗效。此外, 养正消积胶囊还具有化痰解毒、抗癌散结之效用, 如莪术、半枝莲、白花蛇舌草等可有效诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤的增

长<sup>[19]</sup>, 且随着 AGC 患者免疫功能的改善, 能够有效促进自身免疫功能而对肿瘤细胞产生灭杀的作用, 从而进一步提高了患者的治疗疗效。而本研究中, 联合组心、肝、肾、外周神经等损害和脱发等不良反应发生率低于 XELOX 组, 但 2 组未见明显差异, 则可能是由于 AGC 肿瘤的病理变化及化疗药物的毒性作用、正消积胶囊的作用等较为复杂, 加之本研究纳入病例较少, 未能有效反映养正消积胶囊对患者化疗毒副作用的减毒作用。

同时, 研究还发现联合组治疗后 QOL 得分、12 个月生存率明显高于 XELOX 组, 此结果与刘霞等<sup>[20]</sup> 研究基本一致, 表明该疗法可有效改善患者的生活质量。这可能是由于在 XELOX 疗法中联合养正消积胶囊治疗, 有效减少了 XELOX 中的化疗药物对 AGC 患者的毒副作用及改善了机体的免疫功能, 有效减轻了患者的化疗痛苦, 有利于提高对肿瘤生长的抑制作用, 并能够提高患者对化疗治疗的耐受性和信心, 有效改善了患者的生活质量及延长了患者的生存时间。

而本研究也存在一定的局限性, 如养正消积胶囊对 AGC 患者免疫功能及化疗毒副作用的机制复杂, 且样本量相对较少及未设立非安慰剂进行对照, 尚不能代表所有患者情况, 但养正消积胶囊联合 XELOX 疗法确实能够有效改善 AGC 患者的免疫功能及减轻其化疗后毒副作用, 有效提高了患者的治疗疗效, 及能够有效改善患者的生活质量, 提高患者的生存率, 值得临床作进一步推广。

#### 【参考文献】

- [1] Shabaruddin F H, Chen L C, Elliott R A, et al. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events [J]. *Pharmacoeconomics*, 2013, 31(4):277-288.
- [2] 文亢, 李俊, 彭大勇. 参芪扶正注射液联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌疗效观察 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2014, 16(6): 65-67.
- [3] 邢力刚, 赵汉玺, 李贵新, 等. 晚期肺癌养正消积胶囊联合化疗临床对照研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(5):384-386.
- [4] 盛显仓, 汪洋, 郑佳, 等. 液基细胞学和传统细胞学在消化道肿瘤诊断中的价值 [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(9):628-629.
- [5] 陈媛. XELOX 和 OLF 化疗方案治疗老年晚期结肠癌的临床表现 [J]. *中国继续医学教育*, 2016, 8(11):191-192.
- [6] 吴健瑜, 杨海淦, 陈育忠, 等. 健脾渗湿抑瘤法联合 XELOX 化疗治疗结肠癌根治术后疗效观察 [J]. *新中医*, 2015, 47(12):

- 183-185.
- [7] Are C, Rajaram S, Are M, et al. A review of global cancer burden: trends, challenges, strategies, and a role for surgeons [J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2013, 107(2):221-226.
- [8] 吴慧娟, 邹宏志. SP 方案与 XELOX 方案治疗晚期胃癌的疗效及安全性[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(2):44-45.
- [9] Rolfo C, Bronte G, Passiglia F, et al. Management of toxicity induced by anti-EGFR therapy in metastatic col-orectal cancer [J]. *Current Colorectal Cancer Reports*, 2013, 9(3):250-260.
- [10] 曾伟, 方和敬. 穴位注射黄芪注射液对 XELOX 方案化疗胃癌患者免疫功能的影响[J]. *中国中医药科技*, 2016, 23(6):643-645.
- [11] Boda-Heggemann J, Weiss C, Schneider V, et al. Adjuvant IM-RT/XELOX radiochemotherapy improves long-term overall-and disease-free survival in advanced gastric cancer [J]. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2013, 189(5):417-423.
- [12] 姚强, 邓建良, 周炎, 等. 自拟益气养阴方联合 XELOX 方案治疗老年晚期胃癌[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(21):3446-3448.
- [13] 陈洪亮, 蒋华锋. 升血汤联合 Xelox 方案化疗治疗转移性结肠癌免疫功能及预后分析[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(2):510-512.
- [14] 束家和, 周荣耀, 吴丽英, 等. 养正消积胶囊联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌 35 例临床观察[J]. *世界中医药*, 2013, 8(4):465-468.
- [15] 邵娜娜, 贺新爱, 吕晶晶. 养正消积胶囊联合化疗治疗晚期食管癌临床观察[J]. *医学理论与实践*, 2014, 27(13):1731-1732.
- [16] 吴国武, 曾娟紫, 黄喜文, 等. 探讨 XELOX 化疗方案对老年晚期胃癌的近期临床疗效和用药安全性[J]. *国际医药卫生导报*, 2015, 21(3):334-336.
- [17] 高秋洁, 王贵吉. 养正消积胶囊联合 SOX 方案治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J]. *中国实用医刊*, 2014, 41(6):31-32.
- [18] 张剑, 吴敏, 张自森, 等. 养正消积胶囊对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后患者细胞免疫功能及血管形成的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(13):189-192.
- [19] 廖东彪. 养正消积胶囊加替吉奥片联合顺铂治疗进展期胃癌疗效观察[J]. *河南中医*, 2014, 34(6):124.
- [20] 刘霞, 肖宝荣, 朱兆峰. 养正消积胶囊对晚期肺癌化疗患者生存质量的影响[J]. *泰山医学院学报*, 2013, 34(4):300-301.

(上接第 29 页)

#### 【参考文献】

- [1] 柳慧星, 王燕忠, 于海涛, 等. 雌激素受体阳性乳腺癌他莫昔芬耐药机制的研究进展[J]. *肿瘤*, 2015, 35(9):1039-1044.
- [2] Pb M, Jarjapu S, Nanchari S R, et al. LCN2 promoter methylation status as novel predictive marker for microvessel density and aggressive tumor phenotype in breast cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer*, 2015, 16(12):4965-4969.
- [3] 马小斌, 宋雅璠, 陈洪志, 等. 乳腺癌患者血清中 Six1 的检测及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(17):2450-2452.
- [4] 彭浩, 宋立伟, 周正, 等. 乳腺癌患者血清 CTGF、Six1 水平观察[J]. *山东医药*, 2016, 56(23):27-30.
- [5] 胡爱玲. 曲妥珠单抗联合含紫杉类方案治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(35):3948-3950.
- [6] 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, 111.
- [7] 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试[J]. *中华预防医学杂志*, 2002, 36(2):38-42.
- [8] 兰瑛, 胡蝶, 何琴, 等. 托瑞米芬对比他莫昔芬治疗乳腺癌安全性的系统评价[J]. *中国药房*, 2017, 28(3):360-364.
- [9] 严颖, 邸立军, 李惠平, 等. 拉帕替尼治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的疗效和安全性[J]. *肿瘤*, 2016, 36(11):1246-1253.
- [10] 郭继红, 徐兵河, 马飞, 等. 曲妥珠单抗联合含紫杉类方案治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的临床研究[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(7):557-560.
- [11] 黄香, 吴昊, 李薇, 等. 曲妥珠单抗联合紫杉醇脂质体和卡培他滨治疗 HER-2 阳性复发转移性乳腺癌[J]. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31(6):550-554.
- [12] Gomez-Chou, Swidnicka-Siergiejko A K, Badi N, et al. Lipocalin-2 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating inflammation in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(10):2647-2660.
- [13] Cruz-Monserrate Z, Gomez S B, Swidnicka-Siergiejko A K, et al. Lipocalin-2 promotes obesity-induced pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating inflammation in the tumor microenvironment [J]. *Pancreas*, 2016, 45(10):1501.
- [14] 张萍, 任世云, 张雷. 乳腺癌患者血清脂质运载蛋白-2 和基质金属蛋白酶-9 的表达及临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(1):72-74.
- [15] 彭浩, 宋立伟, 周正, 等. 血清 Six1 与乳腺癌临床病理特征的关系研究[J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(6):94-96.
- [16] 崔剑锋. 曲妥珠单抗联合长春瑞滨治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的疗效分析[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(7):759-762.
- [17] 金爱花, 金海燕. Six1 蛋白在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(4):437-440.