

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.35.008

斑螋酸钠维生素 B₆ 注射液联合化疗对肺癌组织 FAS 表达及细胞超微结构的影响研究*

蒋云¹,李志强²,周丽芳¹,毛晨梅¹,魏继武³

(1. 苏州大学附属儿童医院药剂科,江苏苏州 215000;2. 东南大学医学院附属江阴医院药剂科,江苏江阴 214400;3. 南京大学医学院附属鼓楼医院药剂科,南京 210008)

[摘要] **目的** 探讨斑螋酸钠维生素 B₆ 注射液(商品名:艾易舒)联合化疗对非小细胞肺癌(NSCLC)患者癌变组织 FAS 蛋白表达及细胞超微结构的影响。**方法** 选取 84 例 NSCLC 患者为研究对象,随机数字表法分为联合组和对照组,每组 42 例。对照组中途脱落 2 例,共 40 例有效病例入组,予以单纯吉西他滨+顺铂(GP)化疗方案;联合组脱落 4 例,共 38 例有效病例入组,予以艾易舒注射液联合 GP 化疗方案。对比两组受试者 2 个化疗周期后临床疗效及毒副反应发生率的差异,记录其治疗前后 Karnofsky 功能状态量表(KPS)评分、癌变组织 FAS 蛋白阳性表达水平变化情况,分析联合组治疗前后细胞超微结构变化差异。**结果** 联合组治疗总有效率明显高于对照组(44.7% vs. 22.5%, $P<0.05$)。治疗后,两组发热、神经反应降低、肾损伤等毒副反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),联合组骨髓抑制、恶心呕吐中重度毒副反应发生率明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组受试者 KPS 评分及癌变组织 FAS 蛋白阳性表达率均较治疗前明显提升,且联合组高于对照组($P<0.05$)。联合组受试者癌细胞的超微结构均出现不同程度的改变,部分可见癌细胞胞质萎缩、染色质破裂、细胞器退变或凋亡;多数存在膜性结构裂隙、内质网结构松散或脱颗粒等变化。**结论** 艾易舒注射液联合 GP 化疗方案对促进 NSCLC 患者病情转归、改变癌细胞超微结构、减轻毒副作用等具有积极意义。

[关键词] 斑螋酸钠维生素 B₆ 注射液;化学治疗;癌,非小细胞肺;FAS 蛋白;超微结构**[中图分类号]** R575**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)35-4922-04

Effect of sodium cantharidinate and Vitamin B₆ injection combined chemotherapy on FAS expression and cell ultrastructure of lung cancer tissue*

Jiang Yun¹, Li Zhiqiang², Zhou Lifang¹, Mao Chenmei¹, Wei Jiwu³

(1. Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215000, China; 2. Department of Pharmacy, Jiangyin Hospital Affiliated to Medical College, Southeast University, Jiangyin, Jiangsu 214400, China; 3. Department of Pharmacy, Gulou Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of sodium cantharidinate and Vitamin B₆ injection combined chemotherapy on FAS expression and cell ultrastructure in patients with non-small-cell lung carcinoma(NSCLC). **Methods** Eight-four patients with NSCLC were selected as the study subjects. By the random number table method, they were divided into the combination group and the control group, 42 cases in each group. There were 2 cases lost to follow up and 40 effective cases were included in the control group, they were treated with simple GP chemotherapy(gemcitabine+cisplatin). There were 4 cases lost to follow up and 38 effective cases were enrolled in the combination group, they were treated with sodium cantharidinate and vitamin B₆ injection combined with GP chemotherapy. The clinical curative effect and incidence of side effects were compared between the two groups after 2 cycles of chemotherapy. The changes of Karnofsky performance scale(KPS) score and positive expression of FAS in cancerous tissues were recorded before and after treatment. The changes of cell ultrastructure in the combination group before and after treatment were analyzed. **Results** The total response rate in combination group was significantly higher than that in control group(44.7% vs. 22.5%, $P<0.05$). After treatment, there was no significant difference in the incidence of side effects such as fever, declined neural response and renal function damage between the two groups($P>0.05$). The incidence rates of myelosuppression, nausea and vomiting and other moderate to severe side effects in combination group were significantly lower than those in control group($P<0.05$). After treatment, the KPS scores and positive expression rates of FAS in the cancerous tissues of both groups were significantly higher than those before treatment, and those in combined group were higher than those in control group($P<0.05$). The ultrastructure of cancer cells in combination group showed varying degrees of change. Some showed cancer cell cytoplasm atrophy, chromatin rupture, cell degeneration or apoptosis, while most showed existence of membrane structure fracture, loose endoplasmic reticulum structure or degranulation. **Conclusion** Sodium cantharidinate and vitamin B₆ injection combined with GP chemotherapy has a positive significance to promote the prognosis of NSCLC patients, change the ultrastructure of cancer cells, reduce the toxic and side effects.

[Key words] sodium cantharidinate and vitamin B₆ injection; chemotherapy; carcinoma, non-small-cell lung; FAS protein; ultrastructure

当前临床治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的方案较多,约 70% 的患者确诊时已处于晚期阶段,错失最佳手术治疗时机,

仅能通过放射治疗和化学治疗(以下简称化疗)等保守治疗方式抑制病情发展,延长生存时间。以铂类药物为基础的化疗方案是目前临床治疗 NSCLC 的常见途径之一^[1],但随之而来的毒副反应不可忽视,现已成为影响患者预后的重要因素,受到广泛关注。部分学者认为,在化疗基础上应用斑螋酸钠维生素 B₆ 注射液(商品名:艾易舒)能有效抑制肿瘤细胞蛋白质和核酸的合成,在提高抗肿瘤效果的同时减轻化疗药物引起的毒副反应^[2],对患者预后恢复有利。本研究以此为方向,通过比较单纯吉西他滨联合顺铂(GP)化疗及艾易舒注射液联合 GP 化疗的临床疗效、毒副反应及治疗前后生活质量、癌变组织 FAS 蛋白阳性表达情况与癌细胞超微结构变化差异,分析两种疗法在 NSCLC 临床治疗中的应用价值,以期寻求更切实可行的治疗方案,为全面提升 NSCLC 患者临床疗效、改善其预后质量提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 3 月至 2014 年 6 月于东南大学医学院附属江阴医院就诊的 84 例 NSCLC 患者为研究对象。

(1)纳入标准:经病理检查,符合《美国国立综合癌症网络(NC-CN)非小细胞肺癌临床实践指南》中 NSCLC 相关诊断标准者^[3];入组时 Karnofsk 功能状态量表(KPS)评分大于或等于 70 分且体力状况 Zubrod-ECOG-WHO(ZPS)评分小于或等于 2 分者;符合相关药物治疗及化疗适应证的患者;国际防癌联合会的 TNM 分期结果为 III B 期或 IV 期者^[4];经伦理委员会通过且自愿签署知情同意书者。(2)排除标准:合并其他原发性恶性肿瘤、严重脏器功能障碍、凝血功能障碍、严重器质性疾病、自身免疫性疾病、精神疾病或意识障碍者;年龄不足 30 岁或超过 70 岁者;妊娠期或哺乳期妇女;入组前 30 d 接受其他治疗措施者;过敏体质或相关治疗禁忌证者。(3)剥落标准:中途退出治疗、更改治疗方案、治疗途中死亡、转院或随访期失联的患者;治疗依从性不足的患者;自愿离组的患者。随机数字表法将 84 例受试者分为联合组和对照组各 42 例。对照组中途剥落 2 例,共 40 例有效病例入组,其中男 28 例,女 12 例;平均年龄(54.4±6.1)岁;III B 期 24 例,IV 期 16 例;鳞癌 15 例,腺癌 25 例。联合组剥落 4 例,共 38 例有效病例入组,其中男 24 例,女 14 例;平均年龄(54.6±6.0)岁;III B 期 22 例,IV 期 16 例;鳞癌 14 例,腺癌 24 例。两组受试者性别、年龄、临床 TNM 分期、病理类型等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 材料 (1)试剂:链霉素抗生物素过氧化酶(SP)免疫组织化学试剂盒(兔)由上海研卉生物科技有限公司提供;兔抗人 FAS 多克隆抗体由上海信裕生物科技有限公司提供;二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供;四氧化钼固定液(钼酸,1%)由上海君瑞生物技术有限公司提供。(2)仪器:JME-1200EX 型透射电镜由日本 JEOL 公司提供;EM UC7 型超薄切片机由铂悦仪器(上海)有限公司提供;超低温冰箱(-80℃)由美国 Revo 公司提供;DHG-9040A 型立式电热恒温干燥箱由嘉兴市中新医疗仪器有限公司提供。(3)药物:注射用盐酸吉西他滨(规格:0.2 g,批准文号:国药准字 H20093403)由南京正大天晴制药有限公司生产;顺铂注射液(规格:10 mg,批准文号:国药准字 H37021358)由齐鲁制药有限公司生产;艾易舒(规格:10 mL:0.1 mg,批准文号:国药准字 H20053862)由贵州柏强制药有限公司生产。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 两组受试者入组后均予以 GP 化疗方案,且化疗期间配合止吐、护肝、护胃、化痰、抗过敏等常规对症支持治疗措施。GP 化疗:注射用盐酸吉西他滨 1 000 mg/(m²·

d)+250 mL 生理盐水混合后静脉滴注,第 1、8 天用药,每次静脉滴注 30 min+顺铂注射液 20 mg/(m²·d),静脉滴注,第 1~5 天用药。联合组受试者在 GP 化疗第 1 天起,同时加用艾易舒,每次 50 mL,于 250 mL 5%葡萄糖溶液充分混合后静脉滴注,每日 1 次。两组受试者均以 21 d 为 1 个化疗周期,治疗 2 个周期后观察疗效。

1.3.2 免疫组织化学染色方法 两组受试者均于治疗前后活检采集癌灶组织标本,经 10%甲醛固定后石蜡包埋,行 4 μm 连续切片,置入 60℃烤箱内烘烤 60 min 后放置于 37℃恒温箱内过夜;参考 SP 试剂盒使用说明书行免疫组织化学染色:将切片置入二甲苯 I、二甲苯 II 溶液中脱蜡,每次 15 min;再将切片置入梯度乙醇溶液(100%、95%、85%、70%)内,每次 5 min;自来水冲洗 60 s,除去乙醇并水化;磷酸盐缓冲液(PBS)内漂洗 5 min,重复 2 次;高温高压抗原修复 FAS;将切片置入湿盒并滴入 50 μL 过氧化酶阻断溶液,室温下孵育 10 min, PBS 冲洗 3 min,重复 3 次;切片滴入 50 μL 非免疫性动物血清,室温下孵育 10 min,加入 50 μL 一抗,置入 4℃恒温箱内过夜;使用 PBS 冲洗,滴入 50 μL 生物素标记的二抗,室温下孵育 10 min;使用 PBS 冲洗,滴入 50 μL 链酶亲和素-过氧化酶酶溶液,室温下孵育 10 min;使用 PBS 冲洗,滴入 100 μL DAB 溶液,显微镜下观察显色效果;使用 PBS 冲洗 5 min,重复 3 次;苏木精复染 15 min,自来水冲洗;1%盐酸乙醇 15 s,自来水冲洗 15 min;梯度乙醇溶液(100%、95%、85%、70%)脱水,每次 5 min;置入二甲苯 I、二甲苯 II 溶液中,每次 15 min;中性树脂胶封片;用已知阳性切片作阳性对照,结果阳性;用 PBS 代替一抗作阴性对照,结果阴性。

1.3.3 超微结构观察方法 将活检采集的癌灶组织标本使用 2.5%戊二醛固定 2~4 h,置入 4℃环境保存备用;PBS 漂洗大于 4 h,4℃换 5 次漂洗液,分出小部分组织标本备用;去上清,1%钼酸、0.1 mol/L 二甲砷酸缓冲液固定 2 h;PBS 漂洗每次 10 min,重复 3 次;不同浓度丙酮(30%、50%、70%、80%、90%)分别脱水 10 min,浓度 100%丙酮脱水 10 min,重复 3 次;配置环氧树脂包埋剂浸透包埋样品;置于 35℃恒温箱内过夜,第 24~48 小时调整温度至 60℃,在 65℃聚合;行 1~2 μm 半薄片,60~80 nm 超薄切片;醋酸铀饱和水溶液染后再用柠檬酸铅染色;使用透射电镜观察细胞超微结构。

1.4 观察指标及评价标准

1.4.1 观察指标 观察对比两组受试者 2 个化疗周期后临床疗效及毒副反应发生率差异,记录其治疗前后 KPS 评分、癌变组织 FAS 阳性表达水平变化情况,分析联合组治疗前后细胞超微结构变化差异。

1.4.2 临床疗效评估标准 以 WHO 制定的《实体瘤疗效评价标准》中相关标准为依据评估疗效^[5]。完全缓解(CR):瘤灶完全消失;部分缓解(PR):瘤灶面积较治疗前缩小 50%及以上;稳定(SD):瘤灶面积较治疗前缩小不足 50%或增大不足 25%;进展(PD):瘤灶较治疗前增大 25%及以上或出现新病灶。总有效率(RR)=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。

1.4.3 生活质量评估标准 以 KPS 评分为评估依据^[3],该量表总分共计 0~100 分,分为 11 个等级,0 分表示死亡;100 分表示体力状态正常,无症状或体征;得分越高则健康状况越好。

1.4.4 FAS 蛋白表达评估标准 FAS 蛋白阳性染色以细胞膜或细胞质出现棕黄色颗粒为主,根据染色率及染色强度评估其表达情况。阴性(-):整张切片均无着色或偶见棕黄色细胞,且细胞数不足 5%;阳性(+):浅棕黄色,肿瘤组织阳性染色细胞数为 5%~25%;强阳性(++):棕黄色,肿瘤组织阳性染色细胞数超过 25%。阳性率=(阳性例数+强阳性例数)/

总例数×100%。

1.4.5 毒副反应评估标准 参考《抗癌药物的化学与药理学》中相关要求^[6],将骨髓抑制、恶心呕吐、发热、神经反应降低、肾损伤等 GP 化疗的常见毒副反应分为 0~Ⅳ度,0 度为无毒副反应,Ⅳ度为严重毒副反应。中重度毒副反应=Ⅲ度+Ⅳ度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行分析,计数资料以例数或百分比表示,行 χ^2 检验;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,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 联合组治疗 RR 高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.336, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR
联合组	38	0	17(44.7)	13(34.2)	8(21.1)	17(44.7)*
对照组	40	0	9(22.5)	16(40.0)	15(37.5)	9(22.5)

*: $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 两组化疗后中重度毒副反应发生率比较 联合组受试者化疗后骨髓抑制、恶心呕吐发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者发热、神经反应降低、肾损伤发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者化疗后中重度毒副反应发生率比较[n(%)]

组别	n	骨髓抑制	恶心呕吐	发热	神经反应降低	肾损伤
联合组	38	0	3(7.9)	0	1(2.6)	0
对照组	40	4(10.0)	10(25.0)	2(5.0)	3(7.5)	2(5.0)
χ^2		4.005	4.105	1.950	0.949	1.950
<i>P</i>		0.045	0.043	0.163	0.330	0.163

2.3 两组治疗前后 KPS 评分比较 治疗前,两组受试者 KPS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组受试者 KPS 评分均较治疗前提升,且联合组高于对照组,差异有统计学意义($t = 7.202, P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后 KPS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后
联合组	38	78.6±2.5	85.3±2.4*
对照组	40	78.8±2.4	81.3±2.5

*: $P < 0.05$,与对照组比较。

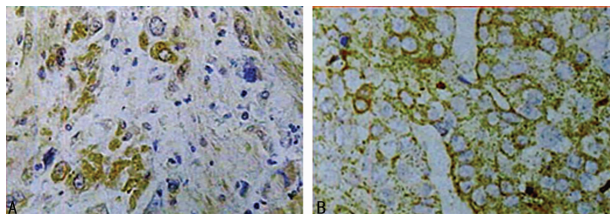
2.4 两组治疗前后癌变组织 FAS 蛋白阳性表达率比较 治疗前,两组受试者癌变组织 FAS 蛋白阳性表达率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组受试者癌变组织 FAS 蛋白阳性表达率均较治疗前提升($P < 0.05$),且联合组高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.364, P < 0.05$),见表 4、图 1。

2.5 联合组治疗前后细胞超微结构变化比较 电镜检查结果显示,联合组的鳞癌患者治疗前细胞体积大,呈多变形或多角形的镶嵌排列状态,细胞核大;癌细胞间隙宽,可见桥粒连接,细胞质可见多处散在的无定向束状排列张力原纤维(图 2A)。腺癌患者治疗前细胞呈腺泡状紧密排列,腔面微绒毛密集且短钝、粗细不均;癌细胞核大,呈类圆形,核仁清晰;细胞质内有分泌颗粒,部分可见微腺泡(图 2B)。治疗后,联合组受试者癌细胞的超微结构均出现不同程度的改变,部分可见癌细胞细胞质、细胞核萎缩(图 3A)、染色质破裂(图 3B)、细胞器退变或凋亡(图 3C);多数存在膜性结构裂隙、内质网结构松散或脱颗粒等变化。

表 4 两组治疗前后癌变组织 FAS 蛋白阳性表达率比较

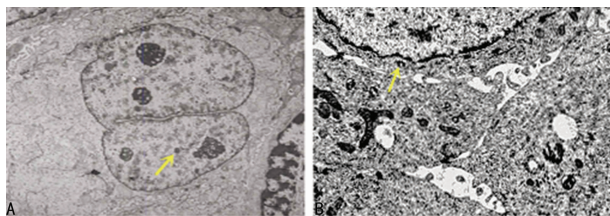
组别	n	治疗前				治疗后			
		-	+	++	阳性率	-	+	++	阳性率
		(n)	(n)	(n)	(%)	(n)	(n)	(n)	(%)
联合组	38	24	8	6	36.8	7	15	16	81.6*#
对照组	40	26	7	7	35.0	16	14	10	60.0*

*: $P < 0.05$,与同组治疗前比较;#: $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。



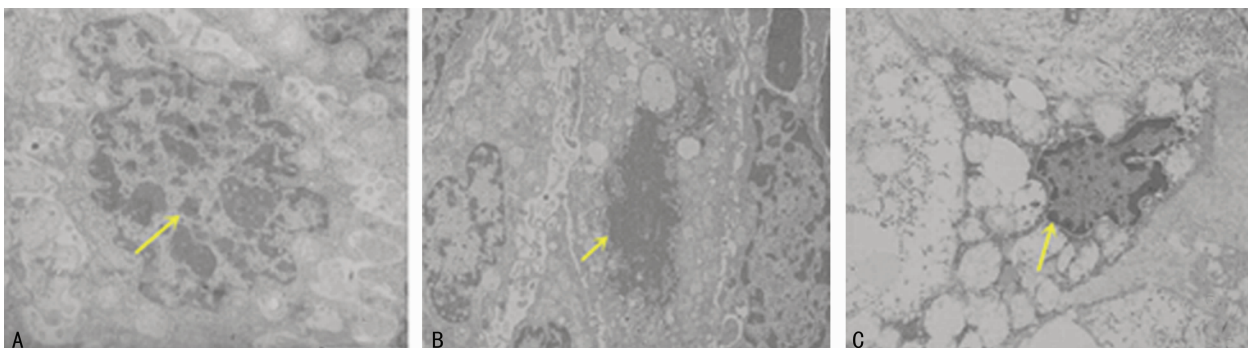
A: 治疗前 FAS 蛋白阳性表达于细胞膜;B: 治疗后 FAS 蛋白阳性表达于细胞膜。

图 1 治疗前后 FAS 蛋白阳性表达(SP×400)



A: 肺鳞癌细胞(×4 000);B: 肺腺癌细胞(×400)。

图 2 治疗前肺癌细胞电镜图



A: 癌细胞核染色质边集(×8 000);B: 癌细胞核浓缩(×5 000);C: 癌细胞器空泡化(×6 000)。

图 3 治疗后肺癌细胞电镜图

3 讨 论

肺癌是临床常见的恶性肿瘤之一,其发病率居于城市人口恶性肿瘤发病率之首^[6],现已成为威胁人们生命健康安全的重要因素,受到社会及医学界的广泛关注。据不完全统计,NSCLC 患病人数约占肺癌总患病人数的 80%以上^[7],其相较于小细胞癌具有癌细胞生长分裂缓慢、扩散转移偏晚的特征,多数患者确诊时已经处于中晚期,治疗难度大且 5 年病死风险高,预后普遍欠理想。

GP 化疗作为当前临床治疗 NSCLC 的常见途径,能有效延长受试者生存期、抑制其病情发展。吉西他滨是一种破坏细胞复制的二氟核苷类抗代谢物抗癌药,能作用于 DNA 细胞合成期(S 期)及 DNA 合成前期(G₁ 期),对抑制 DNA 合成具有积极影响^[8]。顺铂是 NSCLC 患者一线化疗常用的铂类药物之一,有细胞毒性,可抑制癌细胞 DNA 复制并促进其细胞膜上结构破坏,广谱抗癌效果突出。相关研究证实,GP 化疗能在进一步增强顺铂与 DNA 嵌合稳定性的基础上延缓癌细胞 DNA 修复进程^[9],以此巩固抗癌效果、提高临床疗效、延长受试者总生存期。本研究也证实,确诊后予以单纯 GP 化疗方案的部分对照组患者治疗 2 个化疗周期后获得较理想的临床治疗效果,瘤灶面积较治疗前缩小 50%以上,但其总体疗效不及 GP 联合艾易舒注射液静脉滴注的联合组受试者突出,同张西等^[10]报道基本一致,表明在 GP 化疗基础上予以艾易舒静脉滴注对进一步提高抗肿瘤效果有利。

艾易舒是一种新型抗肿瘤药物,由斑蝥酸钠和维生素 B₆ 配伍而成,有调节机体免疫力^[11]、灭杀癌细胞后诱导癌细胞凋亡及保护骨髓等作用^[12]。相关研究指出,艾易舒主要配伍成分之一的斑蝥酸钠是一种高效、低毒的抗癌物,能通过阻滞抑制肿瘤细胞蛋白质与核酸合成、阻滞癌细胞增殖达到治疗目的。盛蕾等^[13]学者也认为,斑蝥酸钠灭杀癌细胞效果确切,可通过抑制癌细胞内 DNA 及 RNA 合成及前体深入,诱使癌细胞超微结构、形态及功能改变^[14],从而促使癌细胞凋亡,延长受试者生存时间。本研究也证实,联合艾易舒静脉滴注治疗后,联合组受试者癌细胞膜性结构裂隙、内质网结构松散、脱颗粒等改变明显,证实 GP 化疗联合艾易舒静脉滴注能灭杀癌细胞并诱导其凋亡,对促进患者病情转归有利。

相关研究表明,FAS 为细胞膜上受体,当其于配体 FASL 结合时可激活 FAS 信号通道,从而开启细胞凋亡过程,诱发 T 淋巴细胞免疫灭杀靶细胞^[15]。近年来,越来越多报道称 FAS 在肿瘤细胞中存在异常表达^[16],而正常肺部组织内 FAS 阳性表达率可达到 100%。肺癌患者癌变组织内 FAS 阳性表达率低于正常肺组织,猜测同肿瘤组织通过下调 FAS 抗原表达以逃避机体免疫监视相关^[17]。本研究也证实,两组确诊 NSCLC 的受试者治疗前 FAS 阳性表达率均不足 40%,同大部分报道结论相一致,而接受治疗后,其 FAS 阳性表达率均有不同程度的提升,联合组增幅大于对照组,证实 GP 化疗联合艾易舒静脉滴注对提高 FAS 表达以促进其同 FASL 结合、获得灭杀肿瘤细胞效果有利。

除上述结论外,本研究还就两种疗法的安全性予以评估,发现单纯 GP 化疗的对照组受试者治疗后毒副反应较大,以恶心呕吐、骨髓抑制较为明显;而予以联合治疗方案的联合组受试者化疗 2 个周期后,中重度恶心呕吐症状发生率仅为 7.9%,且无中重度骨髓抑制病例,证实 GP 化疗联合艾易舒静脉滴注对保护骨髓、降低骨髓抑制风险、缓解化疗毒副反应等具有积极影响,于患者预后恢复有利。本研究虽取得一定成果,但受随访时间、样本量、受试者病情严重程度、体质、药物敏感性等因素影响,仍有部分结论同其他报道存在差异,可扩大样本量、

延长随访时间,尽可能排除相关干扰因素后将差异较大的内容作为重点探究对象予以进一步分析,以此获得更严谨、完善的报道结果。

综上所述,GP 化疗联合艾易舒注射液静脉滴注方案对提高 NSCLC 患者临床疗效、改善其预后质量、减轻化疗引起的毒副反应具有积极影响,临床可将其作为一种安全可行的治疗方案,为全面提高 NSCLC 患者治疗有效性提供条件。

参考文献

- [1] 梅同华,孙银峰.含铂的 3 种化疗方案对非小细胞肺癌的疗效比较[J].重庆医学,2011,40(22):2253-2255.
- [2] 温省初,王一飞,成志勇,等.斑蝥酸钠联合化疗治疗非小细胞肺癌疗效观察[J].临床肺科杂志,2012,17(1):154-155.
- [3] 丁香园.2015 版美国国立综合癌症网络(NCCN)指南:非小细胞肺癌更新要点[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(2):55.
- [4] 韩宝惠,孙加源.非小细胞肺癌新分期对临床实践的影响[J].上海交通大学学报(医学版),2011,31(3):253-255.
- [5] 张贺龙.实体瘤疗效评价标准及演变[J].现代肿瘤医学,2010,18(5):839-841.
- [6] 钱桂生,余时沧.肺癌流行病学最新资料与启示[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(2):86-89.
- [7] 姚晓军,刘伦旭.肺癌的流行病学及治疗现状[J].现代肿瘤医学,2014,22(8):1982-1986.
- [8] 王志光,滕炳祥,李志明,等.重组人血管内皮抑素注射液联合 GP 方案治疗 31 例非小细胞肺癌血性胸腔积液的临床研究[J].重庆医学,2011,40(3):264-265,268.
- [9] 刘先,潘鑫福,寇瑛琨,等.GP 化疗联合手术治疗非小细胞肺癌的临床疗效及对患者免疫功能的影响[J].西部医学,2015,27(9):1325-1327.
- [10] 张西,李浩,周从明,等.吉西他滨和顺铂方案同步三维适形放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2014,30(4):300-302.
- [11] 陈奕霖,杨卫兵.斑蝥酸钠维生素 B6 注射液联合化疗对非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(20):5806-5807.
- [12] 曹晶杰,宋一雪,蒋潮涌,等.斑蝥酸钠维生素 B6 注射液对 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌减毒增效作用观察[J].中国中医药信息杂志,2013,20(7):13-14,29.
- [13] 盛蕾,李岩,陈健鹏,等.斑蝥酸钠维生素 B6 注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(5):589-595.
- [14] 袁贤彬,冯国生,陆水,等.斑蝥酸钠维生素 B6 注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].河北医药,2013,35(18):2764-2766.
- [15] 楚玉洁,蒋军广,谭伟丽,等.凋亡相关基因 Fas/FasL 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J].中国老年学杂志,2014,34(8):2083-2084,2085.
- [16] 刘颖,吴金如,高元勋,等.Fas、FasL 在非小细胞肺癌中的表达及其与肿瘤免疫和细胞凋亡的关系[J].西安交通大学学报(医学版),2011,32(1):6-9.
- [17] 胡风标,郑金锋.非小细胞肺癌组织中 CD44s、CD44v6、Fas 的表达及意义[J].山东医药,2013,53(38):39-41.