

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.24.027

血清 cTnI、TFF1 检测在乳腺癌化疗相关心脏毒性预测中的价值*

独晓燕¹ 潘 彬¹ 周 星² 王志民² 王晓慧³ 要慧萍³

(1 甘肃省妇幼保健院乳腺一科 甘肃 兰州 730050; 2 甘肃省人民医院放射科 甘肃 兰州 730000;

3 兰州大学第一附属医院妇产科 甘肃 兰州 730000)

摘要 目的:探讨血清心肌钙蛋白 I(Cardiac Troponin I, cTnI)、三叶因子 1(trefoil factor 1, TFF1)检测在乳腺癌化疗相关心脏毒性预测中的价值。**方法:**2018 年 2 月到 2021 年 2 月选择在本院接受蒽环类药物化疗的乳腺癌患者 122 例作为研究对象,所有患者都给予蒽环类药物化疗,在化疗前检测血清 cTnI、TFF1 含量,在化疗 4 个周期后观察心脏毒性反应发生情况并进行预测价值分析。**结果:**122 例乳腺癌患者根据表阿霉素化疗累积剂量分为低剂量组(450-500 mg/m²)70 例、中剂量组(501-550 mg/m²)30 例、高剂量组(>550 mg/m²)22 例;三组化疗前的血清 cTnI、TFF1 含量对比差异无统计学意义($P>0.05$)。低剂量组、中剂量组、高剂量组化疗后的心电图异常率分别为 1.4%、13.3% 和 22.7%,对比差异有统计学意义($P<0.05$)。在 122 例患者中,Pearson 分析显示心电图异常与 cTnI、TFF1、化疗剂量都存在相关性($P<0.05$)。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线显示 cTnI、TFF1 预测心电图异常的曲线下面积分别为 0.782、0.706。**结论:**乳腺癌患者使用蒽环类药物化疗存在一定的心脏毒性反应,且存在剂量依赖性,血清 cTnI、TFF1 检测能有效预测化疗相关心脏毒性的发生,具有很好的临床应用价值。

关键词:乳腺癌;蒽环类药物;心脏毒性反应;心肌钙蛋白 I;三叶因子 1;预测价值

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)24-4733-04

The Value of Serum cTnI and TFF1 Detection in the Prediction of Breast Cancer Chemotherapy-related Cardiotoxicity*

DU Xiao-yan¹, PAN Bin¹, ZHOU Xing², WANG Zhi-min², WANG Xiao-hui³, YAO Hui-ping³

(1 Department of Breast I, Gansu Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou, Gansu, 730050, China;

2 Department of Radiology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu, 730000, China;

3 Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the value of serum cardiac troponin I (Cardiac Troponin I, cTnI) and trefoil factor 1 (trefoil factor 1, TFF1) in the prediction of breast cancer chemotherapy-related cardiotoxicity. **Methods:** According to the cumulative dose of epirubicin chemotherapy, 122 breast cancer patients were divided into low-dose group (450-500 mg/m²) 70 cases, medium-dose group (501-550 mg/m²) 30 cases, and high-dose group (>550 mg/m²) 22 cases. The serum cTnI and TFF1 levels were detected before chemotherapy, Observed the occurrence of cardiotoxicity and analyzed the predictive value after 4 cycles of chemotherapy. **Results:** 122 patients were divided into low-dose group of 70 cases, medium-dose group of 30 cases, and high-dose group of 22 cases accorded to the chemotherapy dose. There were no significant difference in the serum cTnI and TFF1 levels compared among the three groups before chemotherapy ($P>0.05$). The abnormal rate of ECG after chemotherapy in the low-dose group, middle-dose group and high-dose group were 1.4%, 13.3% and 22.7%, respectively, and compared the difference were statistically significant ($P<0.05$). In the 122 patients, Pearson analysis showed that ECG abnormalities were correlated with cTnI, TFF1 and chemotherapy dose ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the area under the curve for cTnI and TFF1 for predicting abnormal ECG were 0.782 and 0.706, respectively. **Conclusion:** The use of anthracycline chemotherapy in breast cancer patients have certain cardiotoxicity and are dose-dependent. The detection of serum cTnI and TFF1 can effectively predict the occurrence of chemotherapy-related cardiotoxicity and have good clinical application value.

Key words: Breast cancer; Anthracyclines; Cardiotoxicity; Cardiac troponin I; Trefoil factor 1; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)24-4733-04

前言

化疗是中晚期乳腺癌患者的重要治疗方法,而蒽环类药物

是乳腺癌化疗中常用的细胞毒药物,但长期使用存在一定的心脏毒性^[1,2]。其机制为该类药物进入心肌细胞后,其蒽醌基团还原为半醌自由基,可产生活性氧自由基,导致心肌细胞 ATP 合成

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660803)

作者简介:独晓燕(1974-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:乳腺肿瘤相关研究,电话:13919150407,E-mail:dxyl3919150407@163.com

(收稿日期:2021-04-24 接受日期:2021-05-21)

障碍,对细胞膜和细胞器膜造成损伤,引起心脏功能不全^[3,4]。研究显示蒽环类药物化疗致心脏毒性反应主要把包括急性、慢性、迟发性等三种毒性反应,急性心脏毒性可在停止用药后自行缓解,急性、迟发性心脏毒性需要长期进行用药干预恢复^[5,6]。当前临床上检测心脏毒性的方法包括心内膜心肌活检、放射性核素心室显像心电图、超声心动图、血液生化指标等,其中血液生化指标检测具有无创伤、重复性好、简单边界等优点^[7,8]。心肌细胞坏死后会释放多种蛋白和其他大分子进入血液循环,其中就包括心肌肌钙蛋白 I (Cardiac Troponin I, cTnI) 等, cTnI 能够在血流中存在较长一段时间,是目前多种心血管疾病早期诊断、预后评价的重要标志物之一^[9,10]。三叶因子家族是一群主要由黏液细胞分泌的小多肽,三叶因子 1 (trefoil factor 1, TFF1) 是三叶因子家族的一个重要成员,可保护和重建机体上皮细胞功能,促进完好的上皮细胞向损伤的粘膜迁移^[11,12]。本文具体探讨了血清 cTnI、TFF1 检测在乳腺癌化疗相关心脏毒性预测中的价值,从而指导临床用药,希望最大限度的减轻蒽环类化疗药物引起的心脏损伤。现总结报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本次研究得到了医院伦理委员会的批准与所有患者的知情同意。2018 年 2 月到 2021 年 2 月选择在本院接受蒽环类药物化疗的乳腺癌患者 122 例作为研究对象,纳入标准:女性患者;手术或穿刺取病理确诊为乳腺癌;具有轻蒽环类化疗指征;化疗前心电图检查无异常,化疗用药前未应用过心脏损害药物,年龄 20-70 岁。排除标准:妊娠与哺乳期妇女;临床资料缺乏者;患有先天性心脏病或治疗前已有心脏疾病;用其他损害心脏药物者;并发其他恶性肿瘤患者,有精神、心理疾病不能配

合治疗者。

1.2 化疗方法

所有患者均给予表阿霉素化疗,并根据其化疗累积剂量分为低剂量组(450-500 mg/m²)、中剂量组(501-550 mg/m²)、高剂量组(>550 mg/m²)。

1.3 血清 cTnI、TFF1 检查

所有患者在化疗前抽取空腹静脉血 2-3 mL,将血液凝固后离心分离血清,离心后取上清液,保存于 -20℃ 冰箱,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 cTnI、TFF1 含量。

1.4 心电图检查

所有患者在化疗 4 个周期后进行心电图检查,使用日本 ECG-2150 光电心电图,肢体导联均采用心电图仪自带电极夹连接,心电图仪的走纸速度为 25 mm/s,电压为 1mV=10 mm,每两条纵线间表示 0.04 s,两条横线间表示 0.1 mV,记录患者心电图异常情况。

1.5 统计方法

选择 SPSS 19.00 对本研究数据进行分析,符合正态分布的计量资料用(均数±标准差)表示,对比采用 t 检验和单因素方差分析;计数资料采用率(%)表示,对比采用卡方检验,相关性分析采用 Pearson 分析,采用 ROC 曲线下面积来衡量预测价值,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料对比

在 122 例患者中,其中低剂量组 70 例,中剂量组 30 例,高剂量组 22 例;三组一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 一般资料对比

Table 1 Comparison of General Information

Groups	n	Age (years)	Clinical Phase (Phase II /Phase III)	Histological differentiation (high/middle/low differentiation)	BMI(kg/m ²)
Low-dose group	70	54.78± 4.55	36/34	50/10/10	22.19± 2.42
Medium-dose group	30	54.92± 3.10	16/14	20/5/5	22.84± 1.38
High-dose group	22	54.77± 2.19	11/11	14/4/4	22.76± 1.73
F		0.324	0.059	0.563	0.643
P		0.714	0.971	0.967	0.461

2.2 血清 cTnI、TFF1 含量对比

三组化疗前的血清 cTnI、TFF1 含量对比差异无统计学意

义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 三组化疗前血清 cTnI、TFF1 含量对比(均数±标准差)

Table 2 Comparison of serum cTnI, TFF1 before three chemotherapy(mean±SD)

Groups	n	cTnI(μg/L)	TFF1(mg/L)
Low-dose group	70	0.13± 0.02	12.03± 2.10
Medium-dose group	30	0.12± 0.01	12.55± 1.42
High-dose group	22	0.13± 0.03	11.99± 1.48
F		0.183	0.672
P		0.855	0.375

2.3 心电图异常情况

低剂量组、中剂量组、高剂量组化疗后的心电图异常率分

别为 1.4 %、13.3 %和 22.7 %，对比差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 三组化疗后心电图异常情况对比(n)

Table 3 Comparison of ECG abnormalities after three groups of chemotherapy (n)

Groups	n	ECG abnormality	ECG abnormal rate
Low-dose group	70	1	1.4%
Medium-dose group	30	4	13.3%
High-dose group	22	5	22.7%
F			11.486
P			0.003

2.4 相关性分析

在 122 例患者中,Pearson 分析显示心电图异常与 cTnI、

TFF1、化疗剂量都存在相关性($P<0.05$)。见表 4。

表 4 乳腺癌化疗患者心电图异常与其他指标的相关性(n=122)

Table 4 Correlation between ECG abnormalities and other indicators in patients with breast cancer chemotherapy(n=122)

Index	Chemotherapy dose	cTnI	TFF1
r	0.782	0.556	0.498
P	0.000	0.008	0.014

2.5 预测价值分析

在 122 例患者中,ROC 曲线显示 cTnI、TFF1 预测心电图异常的曲线下面积分别为 0.782、0.706。

3 讨论

当前乳腺癌患者趋向于年轻化,患者数量激增。化疗为该病的主要治疗方法,主要化疗方案是以蒽环类药物为基础,联合其他化疗药物,其能显著延长患者的生存时间,降低死亡率^[13,14]。蒽环类药物可嵌入 DNA 碱基之间形成复合物以抑制基因的复杂,也可使 DNA 超螺旋变得松弛,从而阻碍 DNA 的转录,达到抑瘤的作用^[15]。但是该药存在一定的心脏毒性反应,影响了乳腺癌化疗的效果^[16]。cTnI 被公认为是药物诱导心脏毒性的有用生化标志物,也是蒽环类药物诱导的心脏毒性非常敏感和特异的标志物,肌钙蛋白不仅可以成为药物诱导心脏毒性临床和实验研究之间的桥梁,而且可以成为体外和体内临床前实验之间的纽带,研究显示:cTnI 浓度随着柔红霉素暴露而呈浓度和时间依赖性增加,并且与心肌细胞活力呈指数负相关^[17]。

蒽环类药物的心脏毒性反应主要作用心律失常、隐匿性心脏功能障碍、心力衰竭等,心内膜心肌活检是诊断心脏毒性反应的金指标,具有高度的特异性和敏感性,但是该监测方法属于有创检查,临床上的适应性并不强^[18]。在临床中常用的是十二导联体表心电图是利用心电图机从体表记录心脏每一心动周期所产生电活动变化的曲线图形,由于其应用具有稳定性强与客观性好等特点,能够保证检查数据的准确性和客观性。而心脏毒性反应的心电图表现主要为非特异性 T 波及 ST 改变、QRS 低电压及一过性心律失常、QT 间期延长等^[19-21]。本研究显示低剂量组、中剂量组、高剂量组化疗后的心电图异常率分别为 1.4 %、13.3 %和 22.7 %，对比差异有统计学意义($P<0.05$)，

表明蒽环类药物的应用可导致机体出现心电图异常,特别是随着化疗剂量的增加,心电图异常率也会增加,结合相关研究可知:蒽环类药物使患者产生心脏毒性反应主要包括心律失常、心脏功能不良等,在临床上主要表现为左心室射血分数降低、充血性心衰,也有部分患者无明显临床症状,因此早期预测对该疾病诊治至关重要需要进行^[22]。

心肌损伤标志物 cTnI 是检测心血管疾病患者危险分层的主要指标之一,具有检测灵敏度高等优势。在心肌细胞膜完整的情况下 cTnI 不能透过细胞膜,而心肌细胞损伤时,可造成大量 cTnI 释放,导致血液中 cTnI 浓度迅速升高^[23,24]。TFF1 主要参与粘膜修复的调节作用,可参与调节肠上皮细胞屏障,不过在心血管疾病患者中也呈现高表达状况,与心肌细胞凋亡率呈现相关性^[25,26]。本研究显示三组化疗前的血清 cTnI、TFF1 含量对比差异无统计学意义($P>0.05$);Pearson 分析显示乳腺癌化疗患者的心电图异常与 cTnI、TFF1、化疗剂量都存在相关性($P<0.05$),表明乳腺癌患者化疗前血清 cTnI、TFF1 含量处于相对一致水平,但是两者的表达水平与患者的化疗相关心脏毒性存在显著相关性。当前也有研究表明 cTnI 不仅能检测不稳定性心绞痛患者的微小心肌损伤,而且可作为微小血栓形成、斑块破裂的标志物,并对急性冠脉综合征患者的预后判断价值^[27,28]。有研究显示发生患者急性心肌梗死时,TFF1 水平的可在 4 h 内显著升高,然后在 4 d 后逐渐恢复正常^[29,30]。

左心室收缩功能常被作为评价蒽环类药物心脏毒性最常用的方法之一,但是灵敏性有待提高;心电图检查方法在费用上比较经济,但是在时限性比较滞后^[31]。本研究 ROC 曲线显示 cTnI、TFF1 预测乳腺癌化疗相关心脏毒性的曲线下面积分别为 0.782、0.706。结合于永玲等^[32]相关研究分析:乳腺癌化疗患者心脏毒性的发生是蒽环类药物累积剂量不断增加的结果,而

血清 cTnI、TFF1 检测在心脏毒性的预测中起着重要的作用,因此在临床上需要密切观察与检测患者 cTnI、TFF1 变化情况,及时发现心脏毒性引起的心脏异常改变,从而进行早期干预。同时当化疗药物累积剂量快达到上限时,可停止用药或者更换用药^[3]。不过本研究也存在一定的不足,研究的样本数量不足,无法取组织活检来证明患者的心肌病变,观察时间较短,将在后续研究中深入探讨。

总之,乳腺癌患者使用蒽环类药物化疗存在一定的心脏毒性反应,且存在剂量依赖性,血清 cTnI、TFF1 检测能有效预测化疗相关心脏毒性的发生,具有很好的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] Clemons M, Cordeiro E, Arnaout A, et al. Recommendations from the European Commission Initiative on Breast Cancer for multigene testing to guide the use of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer, hormone receptor positive, HER-2 negative [J]. *Curr Oncol*, 2021, 124(9): 1503-1512
- [2] Jiménez-Salazar J E, Damian-Ferrara R, Arteaga M, et al. Non-Genomic Actions of Estrogens on the DNA Repair Pathways Are Associated With Chemotherapy Resistance in Breast Cancer [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 11(9): 631007
- [3] EG Kaboré, Gu Enancia C, Vaz-Luis I, et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study [J]. *PLoS Med*, 2019, 16(12): e1002989
- [4] 董静, 江佩, 任俊怡, 等. 实时三维斑点追踪成像对乳腺癌化疗患者心脏毒性的早期预测价值分析 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2021, 32(3): 164-169
- [5] Antunes P, Esteves D, Nunes C, et al. Impact of exercise training on cardiotoxicity and cardiac health outcomes in women with breast cancer anthracycline chemotherapy: a study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 433
- [6] Osataphan N, Phrommintikul A, Chattipakorn SC, et al. Effects of doxorubicin-induced cardiotoxicity on cardiac mitochondrial dynamics and mitochondrial function: Insights for future interventions [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12): 6534-6557
- [7] Jiang M, Yang J, Li K, et al. Insights into the theranostic value of precision medicine on advanced radiotherapy to breast cancer [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(3): 626-638
- [8] Kim D S, Camacho C V, Kraus W L. Alternate therapeutic pathways for PARP inhibitors and potential mechanisms of resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 53(1): 42-51
- [9] Ma C X, Toulouie S, Johanning G, et al. Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy in breast cancer: development and challenges [J]. *Adv Ther*, 2021, 12(4): 1212-1219
- [10] Zhao W, Wang M, Cai M, et al. Transcriptional co-activators YAP/TAZ: Potential therapeutic targets for metastatic breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133(12): 110956
- [11] Cai F, Luis M a F, Lin X, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 11(1): 15-23
- [12] Khosrow-Khavar F, Filion K B, Al-Qurashi S, et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 487-496
- [13] Nardin S, Mora E, Varughese F M, et al. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities [J]. *Front Oncol*, 2020, 10(2): 864-868
- [14] Nicolazzi M A, Carnicelli A, Fuorlo M, et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7): 2175-2185
- [15] Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(1): 22-28
- [16] Piroth M D, Baumann R, Budach W, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy : Current findings, assessment, and prevention[J]. *Strahlenther Onkol*, 2019, 195(1): 1-12
- [17] Adamcová M, Šimůnek T, Kaiserová H, et al. In vitro and in vivo examination of cardiac troponins as biochemical markers of drug-induced cardiotoxicity[J]. *Toxicology*, 2007, 237(1-3): 218-228
- [18] Shah A N, Gradishar W J. Adjuvant Anthracyclines in Breast Cancer: What Is Their Role?[J]. *Oncologist*, 2018, 23(10): 1153-1161
- [19] Xing M, Yan F, Yu S, et al. Efficacy and Cardiotoxicity of Liposomal Doxorubicin-Based Chemotherapy in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Ten Randomized Controlled Trials [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133569
- [20] Kinoshita T, Yuzawa H, Natori K, et al. Early electrocardiographic indices for predicting chronic doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *J Cardiol*, 2021, 77(4): 388-394
- [21] Allison JD, Tanavin T, Yang Y, et al. Various Manifestations of 5-Fluorouracil Cardiotoxicity: A Multicenter Case Series and Review of Literature[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(4): 437-442
- [22] Allison JD, Tanavin T, Yang Y, et al. Various Manifestations of 5-Fluorouracil Cardiotoxicity: A Multicenter Case Series and Review of Literature[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(4): 437-442
- [23] 权力, 张艳达, 赵健, 等. 化疗药物致心脏毒性的可能机制及干预措施[J]. *国际心血管病杂志*, 2021, 48(2): 98-101
- [24] Marino L, Lancellotta V, Franco P, et al. Loco-regional adjuvant radiation therapy in breast cancer patients with positive axillary lymph-nodes at diagnosis (CN2) undergoing preoperative chemotherapy and with complete pathological lymph-nodes response. Development of GRADE (Grades of recommendation, assessment, Development and Evaluation) recommendation by the Italian Association of radiation therapy and Clinical Oncology (AIRO)[J]. *Breast*, 2021, 55(11): 119-127
- [25] Marstrand S D, Buch-Larsen K, Andersson M, et al. Heart rate variability and vibration perception threshold to assess chemotherapy-induced neuropathy in women with breast cancer - a systematic review [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 26(8): 100295
- [26] Patel D S, Ahmad F, Abu Sneineh M, et al. The Importance of Sphingosine Kinase in Breast Cancer: A Potential for Breast Cancer Management[J]. *Cureus*, 2021, 13(2): e13413
- [27] Schünemann HJ, Nagaraj G. Clinical Challenges in the Management of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Literature Review[J]. *Br J Cancer*, 2021, 38(1): 109-136

- [5] Feng M, Hu S, Qin W, et al. Bioprinting of a Blue Light-Cross-Linked Biodegradable Hydrogel Encapsulating Amniotic Mesenchymal Stem Cells for Intrauterine Adhesion Prevention [J]. ACS Omega, 2021, 6(36): 23067-23075
- [6] 张浩, 曾晓峰. 宫腔镜下宫腔粘连电切术与机械分离术治疗中重度宫腔粘连的效果比较[J]. 中国综合临床, 2020, 36(5): 399-404
- [7] Jin X, Ye J, Zhang L, et al. Efficacy of hysteroscopic cold knife separation on intrauterine adhesions [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7): 8351-8357
- [8] 汪昌玉, 张婷, 郝月, 等. 宫腔镜下冷刀分离术后 P8 仿生电刺激辅助治疗宫腔粘连的临床研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(10): 1982-1987
- [9] 纪武, 朱根海, 贺国丽, 等. 宫腔镜下金属弯钩分离粘连术与常规电切术对宫腔粘连患者子宫内膜功能的影响 [J]. 中国医学装备, 2019, 16(4): 84-87
- [10] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 881-887
- [11] 薄晓莉, 潘静, 张清华, 等. 经球囊扩张术联合屈螺酮炔雌醇片治疗人工流产后宫腔轻度粘连的临床疗效[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(8): 862-866
- [12] 曾佳, 刘丽影, 王丽. 宫腔粘连诊断和治疗研究进展 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48(9): 1116-1118, 1120
- [13] 陈灿明, 王奕芳, 顾小燕, 等. 宫腔粘连病因学及治疗研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(3): 250-253
- [14] Schaub AM, Pisarska MD, Wright KN. Intrauterine Adhesions After Chlamydia Infection With a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device in Place[J]. Obstet Gynecol, 2021, 138(3): 478-481
- [15] 戚亚琴, 王素敏. 宫腔粘连发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(5): 932-935
- [16] Yang JH, Chen CD, Chen SU, et al. The influence of the location and extent of intrauterine adhesions on recurrence after hysteroscopic adhesiolysis[J]. BJOG, 2016, 123(4): 618-623
- [17] 张惠玲, 陈冀莹, 黄海雁. 宫腔镜粘连分离术对不同程度的宫腔粘连患者的复发及妊娠结局的比较 [J]. 生物医学工程与临床, 2020, 24(3): 302-305
- [18] Lv H, Wu B, Song J, et al. Hydrogel, a novel therapeutic and delivery strategy, in the treatment of intrauterine adhesions [J]. J Mater Chem B, 2021, 9(33): 6536-6552
- [19] Zhang X, Liu W, Zhou Y, et al. Comparison of therapeutic efficacy of three methods to prevent re-adhesion after hysteroscopic intrauterine adhesion separation: a parallel, randomized and single-center trial[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(6): 6804-6823
- [20] Zhang S, Chang Q, Li P, et al. Concentrated small extracellular vesicles from menstrual blood-derived stromal cells improve intrauterine adhesion, a pre-clinical study in a rat model [J]. Nanoscale, 2021, 13(15): 7334-7347
- [21] 马德云, 张卫民, 王晓平, 等. 宫腔镜电切术治疗宫腔粘连对子宫内膜修复的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(1): 45-48
- [22] 袁小丽, 刘月合, 王春佟, 等. 宫腔镜下宫腔粘连电切术后再粘连发生的因素调查分析 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(17): 3325-3328
- [23] 李冬玲. 宫腔粘连患者行 HEOS 冷刀宫腔镜微剪分离术治疗的应用效果研究[J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(7): 108-110
- [24] Wu C, Dong Y, Li Y, et al. The efficacy of amniotic membrane-mediated sequential double-barrier therapy for the treatment of postoperative intrauterine adhesions[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(15): e25416
- [25] Zhao X, Gao B, Yang X, et al. The density of endometrial glandular openings: a novel variable to predict the live birth rate in patients with intrauterine adhesions following hysteroscopic adhesiolysis [J]. Hum Reprod, 2021, 36(4): 965-975
- [26] Wang J, Li D, Pan Y, et al. Interleukin-34 accelerates intrauterine adhesions progress related to CX3CR1+ monocytes/macrophages [J]. Eur J Immunol, 2021, 51(10): 2501-2512
- [27] 杨力, 吴惠珍, 甘海丝. 生长激素对重度宫腔粘连患者的治疗效果及对妊娠结局和炎症细胞因子的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(6): 84-87
- [28] 袁凤玲, 贾淑慧, 江源. 宫腔镜下切除术联合复方公英散治疗宫腔粘连疗效及患者血清白细胞介素及肿瘤坏死因子变化[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(1): 25-27, 32
- [29] 付琳琳, 陈欣, 杨菁. 纤维化及炎症相关分子在宫腔粘连发生中作用的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(5): 687-690
- [30] 杨芳, 郭新静, 况雪静, 等. HEOS 冷刀宫腔镜微剪分离术对宫腔粘连切除的安全性及术后疗效观察 [J]. 中国医学装备, 2021, 18(2): 81-84
- [31] 靳艳平, 陆秀芳, 徐倩倩, 等. 宫腔镜冷刀微剪分离术治疗重度宫腔粘连的临床效果分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(2): 183-184

(上接第 4736 页)

- [28] Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, et al. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(7): 1113-1119
- [29] Toh U, Takenaka M, Iwakuma N, et al. Clinical outcomes of patients after nipple-sparing mastectomy and reconstruction based on the expander/implant technique[J]. Surg Today, 2021, 51(6): 862-871
- [30] Varghese J, Gohari S S, Rizki H, et al. A systematic review and meta-analysis on the effect of neoadjuvant chemotherapy on complications following immediate breast reconstruction [J]. Breast, 2021, 55(13): 55-62
- [31] Blohmer J U, Kühn T, The Axsana Study G, et al. HER2-directed antibodies, affibodies and nanobodies as drug-delivery vehicles in breast cancer with a specific focus on radioimmunotherapy and radioimmunomaging[J]. Cancers (Basel), 2021, 48(5): 1371-1389
- [32] 于永玲, 张昕, 王德强. 微小 RNA-1 和微小 RNA-34a 对表柔比星引起的乳腺癌患者术后早期心脏毒性的识别作用 [J]. 江苏医药, 2021, 47(3): 278-282
- [33] M Webster Lark, Keil A P, Sanoff H K, et al. Introducing Longitudinal Cumulative Dose to Describe Chemotherapy Patterns Over Time: Case Study of a Colon Cancer Trial [J]. Int J Cancer, 2021, 149(2): 394-402