doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.019

心脉通胶囊联合非诺贝特对饮食控制疗法效果不佳的高脂血症患者血脂、血液流变学和血管内皮功能的影响 *

王 琛[1] 郭姗姗[2] 宋云龙[2] 向生青[3] 卜 石[4△]

（1 中国人民解放军火箭军特色医学中心药剂科 北京 100088；2 中国人民解放军火箭军特色医学中心全科医学科 北京 100088；3 中国人民解放军火箭军特色医学中心医疗保障中心 北京 100088；4 北京中日友好医院内分泌科 北京 100029）

摘要 目的：观察心脉通胶囊联合非诺贝特对饮食控制疗法效果不佳的高脂血症患者血脂、血液流变学和血管内皮功能的影响。**方法：**所选病例为我院 2019 年 5 月 ~2021 年 9 月期间接诊的 68 例饮食控制疗法效果不佳的高脂血症患者。采用随机数字表法进行分组，68 例患者共分为对照组和联合组，例数各为 34 例。对照组患者接受非诺贝特治疗，联合组患者接受心脉通胶囊联合非诺贝特治疗，对比两组临床总有效率、血脂、血液流变学和血管内皮功能，记录两组治疗期间不良反应发生情况。**结果：**联合组的临床总有效率高于对照组（$P<0.05$）。治疗 2 个月后，联合组的血清全血还原黏度、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、血管内皮素 -1（ET-1）、血浆比黏度、甘油三酯（TG）、全血比黏度、总胆固醇（TC）、纤维蛋白原水平、血细胞比容水平低于对照组，降钙素基因相关肽（CGRP）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、一氧化氮（NO）水平高于对照组（$P<0.05$）。两组不良反应发生率对比无统计学差异（$P>0.05$）。**结论：**心脉通胶囊联合非诺贝特治疗饮食控制疗法效果不佳的高脂血症患者，可有效控制血脂，调节血液流变学和血管内皮功能，应用价值较好。

关键词：心脉通胶囊；非诺贝特；饮食控制疗法；高脂血症；血脂；血液流变学；血管内皮功能

中图分类号：R764 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)14-2695-05

Effects of Xinmaitong Capsule Combined with Fenofibrate on Blood Lipid, Hemorheology and Vascular Endothelial Function in Hyperlipidemia Patients with Poor Effect of Diet Control Therapy*

WANG Chen[1], GUO Shan-shan[2], SONG Yun-long[2], XIANG Sheng-qing[3], BU Shi[4△]

(1 Department of Pharmacy, Chinese People's Liberation Army Rocket Army Characteristic Medical Center, Beijing, 100088,China; 2 Department of General Practice, Chinese People's Liberation Army Rocket Army Characteristic Medical Center, Beijing, 100088, China; 3 Medical Security Center, Chinese People's Liberation Army Rocket Army Characteristic Medical Center, Beijing, 100088, China; 4 Department of Endocrine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Xinmaitong capsule combined with fenofibrate on blood lipid, hemorheology and vascular endothelial function in hyperlipidemia patients with poor effect of diet control therapy. **Methods:** The selected cases were 68 hyperlipidemia patients with poor effect of diet control therapy who were treated in our hospital from May 2019 to September 2021 Random number table method was used for grouping, the 68 patients were divided into control group and combined group, with 34 cases in each group. The patients in the control group were treated with fenofibrate, and the patients in the combined group were treated with Xinmaitong capsule combined with fenofibrate. The total clinical effective rate, blood lipid, hemorheology and vascular endothelial function of the two groups were compared, and the adverse reactions of the two groups during treatment were recorded. **Results:** The total clinical effective rate of the combined group was higher than that of the control group ($P<0.05$). 2 months after treatment, serum whole blood reducing viscosity, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), vascular endothelin-1 (ET-1), plasma specific viscosity, triglyceride (TG), whole blood specific viscosity, total cholesterol (TC), fibrinogen level and hematocrit level of combined group were lower than those of control group. The calcitonin gene-related peptide (CGRP), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and nitric oxide (NO) levels were higher than those of control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Xinmaitong capsule combined with fenofibrate in the treatment of hyperlipidemia patients with poor effect of diet control therapy can effectively control blood lipid, regulate hemorheology and vascular endothelial function, and wihch has good application value.

* 基金项目：北京市自然科学基金项目（71621751）

作者简介：王琛（1987-），女，本科，初级药师，从事临床药学方向的研究，E-mail: wangchen851121@163.com

△ 通讯作者：卜石（1973-），女，博士，主任医师，从事内分泌代谢性疾病方向的研究，E-mail：604611046@qq.com

（收稿日期：2021-12-27 接受日期：2022-01-23）

Key words: Xinmaitong capsule; Fenofibrate; Diet control therapy; Hyperlipidemia; Blood lipid; Hemorheology; Vascular endothelial function

Chinese Library Classification(CLC): R764 Document code: A

Article ID:1673-6273(2022)14-2695-05

前言

高脂血症是指血中甘油三酯(TG)和 / 或总胆固醇(TC)过高或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)过低的情况,长期的高脂血症可直接引起一些严重危害人体健康的疾病,如胰腺炎、动脉粥样硬化、冠心病等[1-3]。饮食控制有一定效果,但对部分患者效果不显著。非诺贝特是治疗高脂血症的常用药物,但长期服用降脂药物会导致不良反应发生风险增加[4,5]。心脉通胶囊为一种中成药,有温经通脉、降低血压、降低血脂等功效。以往的动物实验[6]、临床实验[7]均证实其具有调脂的功效。本研究观察心脉通胶囊联合非诺贝特对饮食控制疗法效果不佳的高脂血症患者的影响,以了解心脉通胶囊联合非诺贝特在此类患者中的应用价值,整理如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

所选病例为我院 2019 年 5 月 ~2021 年 9 月期间接诊的 68 例饮食控制疗法效果不佳的高脂血症患者。我院伦理委员会已批准本研究。采用随机数字表法进行分组,68 例患者共分为对照组和联合组,例数各为 34 例。诊断标准:参考《中国成人血脂异常防治指南》[8],血清中 TC≧5.18 mmol/L 和(或)TG≧1.70 mmol/L,HDL-C<1.04 mmol/L。纳入标准:(1)符合诊断标准;(2)同意治疗方案并签署知情同意书者。排除标准:(1)合并精神疾病患者;(2)正在使用肝素、甲状腺素、其他影响血脂代谢药物的患者;(3)合并肝、肾和造血系统等严重原发疾病;(4)对本次研究用药存在过敏症者;(5)继发性高脂血症者。两组基线资料对比无明显差异(P>0.05),见表 1。

表 1 基线资料对比

Table 1 Comparison of baseline data

Groups	Male/female(n)	Age(years)	Course of disease(years)	Body mass index(kg/m^2)
Control group(n=34)	18/16	63.24±5.37	7.72±1.81	24.91±1.08
Combined group(n=34)	20/14	64.17±6.24	7.64±1.92	25.23±1.21
t/χ^2	0.239	-0.659	0.177	-1.150
P	0.625	0.512	0.860	0.254

1.2 方法

基础治疗:要求所有患者低脂饮食,并注意适当休息、维持良好的生活习惯。对照组患者:接受非诺贝特片(金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂,国药准字 H32024400,规格:0.1 g),口服,0.1 g/ 次,3 次 /d,为减少胃部不适,可与饮食同服。联合组患者:在对照组基础上辅助心脉通胶囊(国药准字 Z20060448,规格:每粒装 0.48 g,贵州益佰制药股份有限公司)治疗,口服,1.44 g/ 次,3 次 /d。两组患者均治疗 2 个月后观察治疗效果。

1.3 疗效评价标准

临床总有效率参考《临床疾病诊断依据治愈好转标准》[9]制定,分为治愈、好转和无效。治愈:经治疗后,TC、TG、HDL-C 恢复至正常水平。好转:经治疗后,TC、TG、HDL-C 较治疗前明显改善,但未恢复至正常水平。无效:未能达到上述疗效标准者。总有效率 = 治愈率 + 好转率。

1.4 评价指标

(1)实验室指标:抽取两组治疗前、治疗 2 个月后空腹肘静脉血 6 mL,置于干燥试剂管中,经离心处理,3500 r/min 的速率离心 13 min,离心半径 8 cm,取得上清液编号保存待检测。采用放射免疫法检测降钙素基因相关肽(CGRP)、血管内皮素 -1(ET-1)水平,所用试剂盒购自瑞典 CTD-Synectics 公司;采用硝酸还原酶法检测一氧化氮(NO)水平,所用试剂盒购自南京聚力生物医学工程研究所。采用日本东芝公司生产的 TBA-30 FR 全自动生化分析仪检测血脂指标(TC、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、TG、HDL-C)水平;采用中国天津天美公司生产的 LBY-N6 型血液流变仪检测血液流变学指标(纤维蛋白原、全血比黏度、血浆比黏度、全血还原黏度、血细胞比容)水平。(2)安全性评价:观察两组治疗期间用药不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

收集并整理所记录的数据,采用 SPSS26.0 统计学软件进行分析处理。血脂指标、血液流变学指标等计量资料均进行正态性检验,符合正态分布,且具备方差齐性,采用($\bar{x}\pm s$)表示,组内不同时间比较、组间对比分别采用配对 t 检验、成组 t 检验。性别比例等计数资料采用率表示,行卡方检验。P<0.05 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床总有效率比较

联合组的临床总有效率为 82.35%(28/34),高于对照组的 55.88%(19/34),差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

2.2 血脂水平比较

治疗 2 个月后,两组血清 HDL-C 水平升高,TC、TG、LDL-C 水平下降(P<0.05)。治疗 2 个月后,联合组的血清 HDL-C 水平高于对照组,TC、TG、LDL-C 水平低于对照组

（P<0.05）。见表 3。

表 2 临床总有效率比较【n(%)】

Table 2 Comparison of total clinical effective rate[n(%)]

Groups	Cure	Better	Invaild	Total effective rate
Control group(n=34)	0(0.00)	19(55.88)	15(44.12)	19(55.88)
Combined group(n=34)	1(2.94)	27(79.41)	6(17.65)	28(82.35)
χ^2				5.581
P				0.018

表 3 血脂水平比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

Table 3 Comparison of blood lipid levels($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

Groups	Time	TC	TG	LDL-C	HDL-C
Control group(n=34)	Before treatment	5.94±0.57	2.32±0.31	3.91±0.38	0.93±0.08
	2 months after treatment	4.57±0.44[a]	1.58±0.29[a]	2.96±0.37[a]	1.25±0.23[a]
Combined group (n=34)	Before treatment	5.87±0.42	2.29±0.34	3.88±0.42	0.94±0.06
	2 months after treatment	3.76±0.39[ab]	1.24±0.23[ab]	2.11±0.25[ab]	1.64±0.27[ab]

Note: intra group comparison, [a]P<0.05. Compared between groups, [b]P<0.05.

2.3 血液流变学指标比较

治疗 2 个月后，两组全血比黏度、血浆比黏度、全血还原黏度、纤维蛋白原水平、血细胞比容均下降（P<0.05）。治疗 2 个月后，联合组的全血比黏度、血浆比黏度、全血还原黏度、纤维蛋白原水平、血细胞比容低于对照组（P<0.05）。见表 4。

表 4 血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of hmorheological indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	Plasma specific viscosity(mPa·s)	Whole blood specific viscosity(mPa·s)	Fibrinogen(g/L)	Whole blood reducing viscosity(mPa·s)	Hematocrit
Control group (n=34)	Before treatment	1.88±0.19	6.26±0.67	3.18±0.21	10.93±1.16	0.57±0.09
	2 months after treatment	1.59±0.18[a]	4.82±0.51[a]	2.17±0.19[a]	8.61±1.22[a]	0.41±0.08[a]
Combined group (n=34)	Before treatment	1.85±0.22	6.32±0.75	3.07±0.24	11.72±2.38	0.54±0.11
	2 months after treatment	1.21±0.17[ab]	3.21±0.54[ab]	1.34±0.28[ab]	5.14±1.56[ab]	0.28±0.07[ab]

Note: intra group comparison, [a]P<0.05. Compared between groups, [b]P<0.05.

2.4 血管内皮功能指标比较

治疗 2 个月后，两组 NO、CGRP 水平升高，ET-1 水平降低（P<0.05）。治疗 2 个月后，联合组的 NO、CGRP 水平高于对照组，ET-1 水平低于对照组（P<0.05）。见表 5。

2.5 安全性比较

治疗期间，对照组出现食欲减退 1 例、口干 1 例、乏力 1 例，联合组出现恶心 1 例、食欲减退 1 例、乏力 2 例，对照组（8.82%）、联合组（11.76%）的不良反应发生率对比无统计学差

表 5 血管内皮功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of vascular endothelial function indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	NO(μmol/L)	CGRP(pg/mL)	ET-1(ng/L)
Control group(n=34)	Before treatment	64.36±5.29	52.76±6.34	89.68±7.39
	2 months after treatment	72.96±7.31[a]	63.74±7.42[a]	69.65±6.37[a]
Combined group(n=34)	Before treatment	63.28±6.79	52.12±5.46	88.12±8.74
	2 months after treatment	84.56±6.46[ab]	86.83±8.86[ab]	51.19±6.77[ab]

Note: intra group comparison, [a]P<0.05. Compared between groups, [b]P<0.05.

异(χ^2=0.159,P=0.690)。因症状较为轻微,均为一过性,未予以特殊处理。

3 讨论

高脂血症的发病原因与多种因素相关,包括年龄、异常基因、生活习惯、饮食及体重等,可分为原发性高脂血症和继发性高脂血症两大类[10]。原发性高脂血症主要是因遗传及后天饮食习惯所引起,继发性高脂血症则是由多种系统性疾病引起的血脂异常,如糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减退等,或长期服用某些药物导致[11-13]。本次研究选取的观察对象为饮食控制疗法效果不佳的高脂血症患者,此类患者属于原发性高脂血症患者,给予合适的调脂方案可获得较好的预后。目前临床常用的调脂药物有他汀类和贝特类,其中非诺贝特是临床常用的降脂药物,以降低 TG 水平为主,兼顾降低 TC 水平的效果,有不少研究均已证实其降脂的有效性[14,15]。但高血脂疾病是一种慢性非传染性疾病,治疗周期较长,长期单一药物应用可使机体产生耐药性,其不良反应也主要集中于消化系统方面,需进一步优化治疗方案。相较而言,中药毒性较低、适合长期服用,心脉通胶囊属于中成药,主要成分为三七、夏枯草、毛冬青、粉葛、牛膝、决明子、当归、丹参、槐米、钩藤,可降压降脂、活血化瘀,以往用于高血压和高血脂等疾病中也获得了较好的疗效[16,17]。

本次研究结果发现,与单用非诺贝特相比,心脉通胶囊联合非诺贝特治疗饮食控制疗法效果不佳的高脂血症患者,具有更好的降脂疗效。非诺贝特是通过作用于过氧化物酶体激活型增殖体受体,进而增加载脂蛋白 AI 及脂蛋白脂酶的基因表达,导致血中乳糜微粒及 LDL-C 的加速降解,降低血中 TC、TG 水平,有利于防止高脂血症的发生与发展[18-20]。有研究显示,当归可降低高脂血症家兔的血清 TG 含量[21];毛冬青可调节高脂血症大鼠的血脂水平[22];三七的提取物对外源性大鼠的高脂血症有显著的预防和治疗作用[23];丹参具有改善机体脂质代谢的作用[24];决明子也具有较好的调脂作用[25];从以上药物成分可以看出,心脉通胶囊具有较好的降脂可行性,与非诺贝特联合治疗可发挥协同降脂功效。高血脂患者因脂质水平升高,可引起机体红细胞变形能力显著降低,血液流变学发生改变[26];而血液流变学的异常可导致血管收缩、刺激增生及促凝等多种异常生理功能,引发血管内皮功能障碍[27]。由于内皮功能障碍时血管壁易致炎症细胞粘附并释放炎症因子,部分严重者甚至可激活凝血机制引发血栓,因此改善血液流变学异常和调节血管内皮功能障碍也是临床高脂血症患者的治疗重点[28]。本次研究结果显示,心脉通胶囊联合非诺贝特治疗可有效改善高脂血症患者的血管内皮功能和血液流变学。现代药理学研究表明,丹参可提高纤溶酶活性剂抗血小板聚集,同时还具有降低血管阻力的作用,进而改善人体血液流变学[29];当归具有有效改善血液循环、抗血栓作用,并可有效保护血管内皮细胞及降低血小板黏附等[30];毛冬青具有增强机体耐缺氧能力、抗血小板凝集的作用[31]。对比两组安全性可知,非诺贝特联合心脉通胶囊治疗不会增加不良反应发生率,安全性较好。

综上所述,心脉通胶囊联合非诺贝特治疗饮食控制疗法效果不佳的高脂血症患者,可有效控制血脂,可能与调节机体血液流变学和血管内皮功能有关。本次研究因研究时间有限,未能观察该方案治疗高脂血症患者的远期有效性和安全性,有待进一步证实。

参 考 文 献(References)

[1] Karr S. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia[J]. Am J Manag Care, 2017, 23(9 Suppl): S139-S148

[2] 冯惠燕, 陈东雄, 黄锦珠, 等. 加味消痞汤对脾虚痰瘀型高脂血症患者血脂水平及中医证候症状的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(5): 876-879, 922

[3] Zhou X, Zhang W, Liu X, et al. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia [J]. Arch Oral Biol, 2015, 60(4): 667-674

[4] Camacho-Muñoz D, Kiezel-Tsugunova M, Kiss O, et al. Omega-3 carboxylic acids and fenofibrate differentially alter plasma lipid mediators in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. FASEB J, 2021, 35(11): e21976

[5] Oscarsson J, Önnerhag K, Risérus U, et al. Effects of free omega-3 carboxylic acids and fenofibrate on liver fat content in patients with hypertriglyceridemia and non-alcoholic fatty liver disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(6): 1390-1403.e4

[6] 付凌云, 杨非, 陈婷婷, 等. 心脉通胶囊对高血脂大鼠的降脂作用[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(1): 35-38, 44

[7] 孙慧, 花继平. 美托洛尔联合心脉通胶囊对老年冠心病患者血脂、心功能及血液流变学的影响分析[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48 (1): 18-21

[8] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血 管病杂志, 2007, 35(5): 390- 419

[9] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 人民军医出版社, 1987: 131

[10] Yao YS, Li TD, Zeng ZH, et al. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review [J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 23

[11] Owens AP, Byrnes JR, Mackman N, et al. Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin[J]. Trends Cardiovasc Med, 2014, 24(3): 95-98

[12] Yanai H. Diagnosis of Secondary Hyperlipidemia due to Diabetes[J]. Rinsho Byori, 2016, 64(5): 508-512

[13] Sumino H, Murakami M, Sumino H, et al. Causes and Abnormal Lipid Laboratory Values of Secondary Hyperlipidemia: Endocrine Disease[J]. Rinsho Byori, 2016, 64(5): 513-517

[14] Kusunoki M, Sato D, Tsutsumi K, et al. Black soybean extract improves lipid profiles in fenofibrate-treated type 2 diabetics with postprandial hyperlipidemia[J]. J Med Food, 2015, 18(6): 615-618

[15] Irvin MR, Rotroff DM, Aslibekyan S, et al. A genome-wide study of lipid response to fenofibrate in Caucasians: a combined analysis of the GOLDN and ACCORD studies [J]. Pharmacogenet Genomics, 2016, 26(7): 324-333

[16] 戴小华, 袁良, 马瑞, 等. 心脉通胶囊联合西药治疗原发性高血压早期心肾损害的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(18): 3057-3060

[17] 魏停. 针刺联合心脉通胶囊配合西药治疗高脂血症的疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(1): 63-65

[18] Suys EJA, Chalmers DK, Pouton CW, et al. Polymeric Precipitation

Inhibitors Promote Fenofibrate Supersaturation and Enhance Drug Absorption from a Type IV Lipid-Based Formulation[J]. Mol Pharm, 2018, 15(6): 2355-2371

[19] Xia D, Cui F, Gan Y, et al. Design of lipid matrix particles for fenofibrate: effect of polymorphism of glycerol monostearate on drug incorporation and release[J]. J Pharm Sci, 2014, 103(2): 697-705

[20] Tran TH, Ramasamy T, Truong DH, et al. Preparation and characterization of fenofibrate-loaded nanostructured lipid carriers for oral bioavailability enhancement [J]. AAPS PharmSciTech, 2014, 15 (6):1509-1515

[21] 李霞, 曹旺, 刘彩霞, 等. 黄芪 - 当归配伍对家兔血管内膜增生、平滑肌细胞表型转化和增殖的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4598-4606

[22] 王毓炜, 谢承佳. 毛冬青苷对高脂血症大鼠血脂的影响及其作用机制[J]. 安徽医药, 2015, 19(2): 242-244, 245

[23] 吴志焕, 曹晓涵, 曹丹丹. 三七丹参片对高血脂小鼠血脂水平的影响[J]. 四川农业大学学报, 2021, 39(5): 660-665

[24] 钱承嗣, 蒋峻. 注射用丹参多酚酸联合曲美他嗪治疗老年冠心病心绞痛患者疗效及对炎性因子、血管内皮损伤和血脂的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4614-4617

[25] 胡慧明, 朱彦陈, 于城安, 等. 山楂、决明子、泽泻提取物对高脂血症大鼠血脂水平、肝功能及 HMGCR 表达的影响[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2830-2834

[26] Chung SD, Wang KH, Tsai MC, et al. Hyperlipidemia Is Associated with Chronic Urticaria: A Population-Based Study [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150304

[27] Bin Jardan YA, Abdussalam A, El-Kadi AOS, et al. Dronedarone: the effect of diet-induced obesity on its metabolism and experimental hyperlipidemia on its metabolism and tissue distribution in the rat[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2020, 98(3): 177-181

[28] Tietge UJF. PURE and simple? A new perspective on the impact of diet on hyperlipidemia and cardiovascular risk [J]. Curr Opin Lipidol, 2018, 29(3): 273-274

[29] 丁凡, 王拥军, 张岩. 丹参活性成分的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 659-662

[30] 方欢乐, 张慧, 陶炎炎, 等. 基于整合药理学的当归抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(2): 122-127

[31] 冯思颖, 黄敏玲, 吴威妮, 等. 基于网络药理学探讨黄芩、毛冬青药治疗冠心病的作用机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(28): 3133-3138, 3184

(上接第 2681 页)

[14] Dees S, Ganesan R, Singh S, et al. Regulatory T cell targeting in cancer: Emerging strategies in immunotherapy [J]. Eur J Immunol, 2021, 51(2): 280-291

[15] Lim SM, Hong MH, Kim HR. Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Perspectives[J]. Immune Netw, 2020, 20(1): e10

[16] Nasser NJ, Gorenberg M, Agbarya A. First line Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 13 (11): 373

[17] Tan CL, Kuchroo JR, Sage PT, et al. PD-1 restraint of regulatory T cell suppressive activity is critical for immune tolerance [J]. J Exp Med, 2021, 218(1): e20182232

[18] Lubrano di Ricco M, Ronin E, Collares D, et al. Tumor necrosis factor receptor family costimulation increases regulatory T-cell activation and function via NF-κB [J]. Eur J Immunol, 2020, 50(7): 972-985

[19] Chen F, Xu Y, Chen Y, et al. TIGIT enhances $CD4^+$ regulatory T-cell response and mediates immune suppression in a murine ovarian cancer model[J]. Cancer Med, 2020, 9(10): 3584-3591

[20] Van Coillie S, Wiernicki B, Xu J. Molecular and Cellular Functions of CTLA-4[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1248: 7-32

[21] Patel SP, Othus M, Chae YK, et al. A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Nonpancreatic Neuroendocrine Tumors [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(10): 2290-2296

[22] Maruhashi T, Sugiura D, Okazaki IM, et al. LAG-3: from molecular functions to clinical applications [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8 (2): e001014

[23] Shan C, Li X, Zhang J. Progress of immune checkpoint LAG-3 in immunotherapy[J]. Oncol Lett, 2020, 20(5): 207

[24] Guo M, Yuan F, Qi F, et al. Expression and clinical significance of LAG-3, FGL1, PD-L1 and CD8+T cells in hepatocellular carcinoma using multiplex quantitative analysis [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 306

[25] Tu L, Guan R, Yang H, et al. Assessment of the expression of the immune checkpoint molecules PD-1, CTLA4, TIM-3 and LAG-3 across different cancers in relation to treatment response, tumor-infiltrating immune cells and survival [J]. Int J Cancer, 2020, 147(2): 423-439

[26] Judd J, Borghaei H. Combining Immunotherapy and Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Thorac Surg Clin, 2020, 30(2): 199-206