

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.24.035

槐耳颗粒联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效 及对 Th1/Th2 免疫平衡和血清肿瘤标志物的影响 *

周柏村¹ 季 欧² 孙 巍³ 那琬琳³ 姚 权⁴

(1 成都市第六人民医院药剂科 四川 成都 610000; 2 四川省骨科医院药剂科 四川 成都 610041;

3 西部战区总医院检验科 四川 成都 610083; 4 四川省肿瘤医院肿瘤放射科 四川 成都 610041)

摘要 目的:观察晚期非小细胞肺癌(NSCLC)采用吉西他滨+顺铂(GP 方案)联合槐耳颗粒治疗的疗效及对 Th1/Th2 免疫平衡和血清肿瘤标志物的影响。**方法:**选取 2020 年 01 月~2022 年 02 月期间来成都市第六人民医院接受治疗的晚期 NSCLC 患者 80 例。采用双色球法将患者分为对照组(40 例,GP 方案治疗)和研究组(40 例,槐耳颗粒联合 GP 方案治疗)。对比两组临床疗效、血清肿瘤标志物[糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段 21-1(CYFRA21-1)]、Th1/Th2 免疫平衡和不良反应。**结果:**研究组客观缓解率、疾病控制率高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比无差异($P>0.05$)。研究组治疗后卡氏评分(KPS)、Th1、Th1/Th2 高于对照组($P<0.05$),Th2 低于对照组($P<0.05$)。治疗后研究组血清 CA125、CYFRA21-1、CEA 水平较对照组低($P<0.05$)。**结论:**槐耳颗粒联合 GP 方案治疗晚期 NSCLC,可有效降低血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 水平,改善 Th1/Th2 免疫平衡,安全可靠。

关键词:槐耳颗粒;GP 方案;晚期非小细胞肺癌;疗效;Th1/Th2 免疫平衡;肿瘤标志物

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)24-4777-04

Efficacy of Huaier Granule Combined with GP Regimen in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and its Effect on Th1/Th2 Immune Balance and Serum Tumor Markers*

ZHOU Bai-cun¹, JI Ou², SUN Wei³, NA Wan-lin³, YAO Quan⁴

(1 Department of Pharmacy, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610000, China;

2 Department of Pharmacy, Sichuan Orthopedic Hospital, Chengdu, Sichuan, 610041, China;

3 Department of Clinical Laboratory, Western Theater General Hospital, Chengdu, Sichuan, 610083, China;

4 Department of Oncology and Radiology, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

ABSTRACT Objective: To observe the efficacy of gemcitabine combined with cisplatin (GP regimen) combined with Huaier granule in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effect on Th1/Th2 immune balance and serum tumor markers. **Methods:** 80 patients with advanced NSCLC who came to Chengdu Sixth People's Hospital for treatment from January 2020 to February 2022 were selected. The patients were divided into control group (40 cases, GP regimen treatment) and study group (40 cases, Huaier granule combined with GP regimen treatment) by double color ball method. The clinical efficacy, serum tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-1)], Th1/Th2 immune balance and adverse reactions in the two groups were compared. **Results:** The objective remission rate and disease control rate in study group were higher than those in control group ($P<0.05$). There was no difference in incidence of adverse reactions in two groups ($P>0.05$). The Karnofsky Performance score (KPS), Th1 and Th1/Th2 in study group after treatment were higher than those in control group ($P<0.05$), and Th2 was lower than that in control group ($P<0.05$). The levels of serum CA125, CYFRA21-1 and CEA in study group after treatment were lower than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Huaier granule combined with GP regimen in the treatment of advanced NSCLC can effectively reduce the levels of serum CA125, CEA and CYFRA21-1 and improve the immune balance of Th1/Th2, which is safe and reliable.

Key words: Huaier Granule; GP regimen; Advanced non-small cell lung cancer; Efficacy; Th1/Th2 immune balance; Tumor markers

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)24-4777-04

* 基金项目:四川省自然科学基金项目(2022NSFSC0691)

作者简介:周柏村(1984-),女,本科,主管药师,从事肿瘤药学方面的研究,E-mail:zhoubaicun2@163.com

(收稿日期:2022-05-21 接受日期:2022-06-17)

前言

肺癌是常见的呼吸系统恶性肿瘤, 症状主要表现为胸痛、咳嗽、反复肺部感染, 非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要类型之一^[1]。NSCLC 早期症状无特异性, 不少患者确诊时已处于疾病晚期^[2]。此时的患者治愈希望渺茫, 临床主要通过化疗为主的综合治疗来杀伤癌细胞、延长患者生存时间^[3]。吉西他滨 + 顺铂(GP 方案)是治疗晚期 NSCLC 的常用化疗方案, 虽然能够达到一定的效果, 但同时也可降低人体的免疫功能, 长时间的化疗还将导致多种毒副作用, 增加患者不良反应发生风险, 导致患者治疗依从性变差^[4]。因此, 寻找更为安全有效的治疗方案已成为临床的研究热点。槐耳颗粒是一种国家级抗癌新药, 对肿瘤患者具有扶正效果^[5]。本次研究以晚期 NSCLC 患者作为研究对象, 观察槐耳颗粒联合 GP 方案治疗的临床应用价值, 研究如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本次研究通过成都市第六人民医院医学伦理学委员会批准。选取 2020 年 01 月 ~2022 年 02 月期间来成都市第六人民医院接受治疗的晚期 NSCLC 患者 80 例。纳入标准: (1) 参考《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016)》中的诊断标准^[6], 均经病理组织活检确诊; (2) 均接受 EGFR 基因检测为阳性; (3) 卡式评分(KPS)^[7]>60 分, 预计生存时间 >3 个月; (4) 营养状况良好, 无腹腔积液、胸腔积液等; (5) 签署相关治疗同意书。排除标准: (1) 患有其他非小细胞型肺癌, 近期接受过其他抗肿瘤治疗者; (2) 严重肝肾功能不全者; (3) 有出血倾向者; (4) 对研究所用药物存在过敏者; (5) 伴有贫血者。采用双色球法将患者分为对照组(GP 方案治疗)和研究组(槐耳颗粒联合 GP 方案治疗), 各为 40 例。对照组男性 25 例, 女性 15 例, 体质指数 $19\sim 31\text{ kg/m}^2$, 平均 $(24.93\pm 1.08)\text{ kg/m}^2$; 临床 TNM 分期: IIIB 期 22 例, IV 期 18 例; 年龄 35~64 岁, 平均年龄 (49.37 ± 3.82) 岁; 发病部位: 中心型 18 例, 周围型 22 例; 病理分型: 腺癌 26 例, 鳞癌 8 例, 其他 6 例。研究组男性 28 例, 女性 12 例, 体质指数 $20\sim 31\text{ kg/m}^2$, 平均 $(25.14\pm 1.15)\text{ kg/m}^2$; 临床 TNM 分期: II-IB 期 24 例, IV 期 16 例; 年龄 34~66 岁, 平均年龄 (49.91 ± 3.76) 岁; 发病部位: 中心型 17 例, 周围型 23 例; 病理分型: 腺癌 28 例, 鳞癌 9 例, 其他 3 例。两组一般资料对比无差异 ($P>0.05$), 均衡可比。

1.2 方法

对照组患者接受 GP 化疗, 化疗前, 常规接受盐酸昂丹司琼片[国药准字 H10970063, 规格: 8 mg(按 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ 计), 齐鲁制药有限公司]止呕, 同时接受护胃、水化、护肝等基础治疗。化疗药物: 第 1 d, 将 1000 mg/m^2 的注射用盐酸吉西他滨[国药准字 H20113285, 规格: 0.2 g(按吉西他滨计), 齐鲁制药(海南)有限公司]加入 100 mL 的氯化钠注射液, 静脉滴注, 持续半小时。第 1~3 d, 将 25 mg/m^2 的顺铂注射液(国药准字 H20030675, 规格: 20 mL: 20 mg, 南京制药有限公司)加入 250 mL 的 5%葡萄糖溶液中, 静脉滴注, 持续 2~3 小时。GP 化疗以 21 d 为 1 个周期, 疗程 3 个周期。

在 GP 化疗的基础上, 研究组结合槐耳颗粒(国药准字 Z20000109, 规格: 每袋装 20 g, 启东盖天力药业有限公司)治疗, 温水冲服, 20 g/次, 3 次/d。连用 2 个月。

1.3 疗效判定标准

客观缓解率为 CR 和 PR 的所占比率, 疾病控制率为 CR、PR、SD 的所占比率^[8]。完全缓解(CR): 病灶完全消失, 且持续 ≥ 4 周, 部分缓解(PR): 病灶降幅达 50%, 且持续 ≥ 4 周; 疾病稳定(SD): 病灶增幅不超过 25%或降幅不足 50%, 疾病进展(PD): 病灶增幅超过 25%。

1.4 生存质量评价

患者治疗前后生存质量采用 KPS 评分评价, 总计 100 分, 分数越高, 生存质量越好^[7]。

1.5 血清肿瘤标志物检测

治疗前后采集患者外周血 3 mL, 经 2000 r/min 离心 20 min。吸取液相交界的白色絮状单个核细胞, 加入 3 mL 平衡盐溶液混匀, 低速离心 9 min。取上清液, 加入 RPMI1640 培养基 0.5 mL 重悬。取单个核细胞 1 mL, 孵育 20 min(室温避光), 洗涤 2 次, 20 min 后加入破膜液打孔细胞, 室温避光放置 30 min, PBS 洗涤 2 次, 采用美国 BD 公司生产的 Fas-calibur 流式细胞仪检测 Th1、Th2, 计算 Th1/Th2。

治疗前后抽取患者外周血 3 mL, 经 3700 r/min 离心 12 min, 离心半径 8 cm, 取上清液。采用酶联免疫吸附法检测血清糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA); 细胞角蛋白 19 片段 21-1(CYFRA21-1)水平采用化学发光免疫法检测。

1.6 记录两组不良反应情况

观察两组不良反应发生情况, 包括骨髓抑制、胃肠道反应、周围神经损伤、肝肾功能异常。

1.7 统计学方法

运用 SPSS20.0 软件处理数据。以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示计量资料, 采用独立样本 t 检验(组间对比)或配对 t 检验(组内对比); 以 % 表示计数资料, 采用卡方检验, $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 疗效对比

研究组客观缓解率(57.50%)、疾病控制率(77.50%)均高于对照组(30.00%)、(52.50%) ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 KPS 评分对比

治疗前, 对照组治疗前 KPS 评分为 (69.12 ± 6.17) 分, 治疗后为 (78.73 ± 6.82) 分; 治疗前, 研究组治疗前 KPS 评分为 (68.31 ± 5.28) 分, 治疗后为 (85.89 ± 5.96) 分; 治疗后, 两组 KPS 评分较治疗前升高, 且研究组高于对照组 ($t=-5.000, P=0.000$)。

2.3 Th1/Th2 免疫平衡对比

治疗前, 两组 Th1、Th2、Th1/Th2 组间对比, 未见统计学差异 ($P>0.05$)。治疗后, 两组 Th1、Th1/Th2 较治疗前升高, Th2 较治疗前下降, 且研究组变化程度高于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

2.4 血清肿瘤标志物分析

两组治疗前 CA125、CEA、CYFRA21-1 对比无差异 ($P>0.05$)。治疗后, 两组 CA125、CEA、CYFRA21-1 下降, 且研究组低于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 1 疗效对比[例(%)]

Table 1 Comparison of efficacy[n(%)]

Groups	PR	CR	SD	PD	Objective remission rate	Disease control rate
Control group (n=40)	0(0.00)	12(30.00)	9(22.50)	19(47.50)	12(30.00)	21(52.50)
Study group(n=40)	0(0.00)	23(57.50)	8(20.00)	9(22.50)	23(57.50)	31(77.50)
χ^2					6.146	5.495
<i>P</i>					0.013	0.019

表 2 Th1/Th2 免疫平衡对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of Th1/Th2 immune balance($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2
Control group(n=40)	Before treatment	4.96 $\pm$ 0.37	4.69 $\pm$ 0.53	1.06 $\pm$ 0.13
	After treatment	6.29 $\pm$ 0.41	3.37 $\pm$ 0.46	1.87 $\pm$ 0.26
	<i>t</i>	-15.231	11.896	-17.623
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000
Study group(n=40)	Before treatment	5.04 $\pm$ 0.46	4.73 $\pm$ 0.66	1.07 $\pm$ 0.21
	After treatment	7.71 $\pm$ 0.63 ^a	2.48 $\pm$ 0.37 ^a	3.11 $\pm$ 0.29 ^a
	<i>t</i>	-21.648	18.807	-36.034
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

Note: comparison between groups after treatment, ^a*P*<0.05.

表 3 血清肿瘤标志物分析($\bar{x} \pm s$)Table 3 Analysis of serum tumor markers($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	CA125(IU/mL)	CEA(μ g/L)	CYFRA21-1(μ g/L)
Control group(n=40)	Before treatment	77.81 $\pm$ 6.24	125.23 $\pm$ 15.12	12.93 $\pm$ 2.12
	After treatment	43.74 $\pm$ 5.31	83.69 $\pm$ 11.28	7.24 $\pm$ 1.73
	<i>t</i>	26.299	13.927	13.152
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000
Study group(n=40)	Before treatment	76.81 $\pm$ 7.15	127.33 $\pm$ 20.58	13.28 $\pm$ 2.61
	After treatment	29.72 $\pm$ 5.39 ^a	57.39 $\pm$ 9.62 ^a	4.66 $\pm$ 1.08 ^a
	<i>t</i>	33.261	19.471	19.301
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

Note: comparison between groups after treatment, ^a*P*<0.05.

2.5 不良反应发生率对比

对比无差异(*P*>0.05),见表 4。

对照组(35.00%)、研究组(22.50%)的不良反应发生率组间

表 4 不良反应发生率对比[例(%)]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions[n(%)]

Groups	Gastrointestinal reaction	Abnormal liver and kidney function	Myelosuppression	Peripheral nerve injury	Total incidence rate
Control group(n=40)	5(12.50)	3(7.50)	4(10.00)	2(5.00)	14(35.00)
Study group(n=40)	4(10.00)	1(2.50)	2(5.00)	2(5.00)	9(22.50)
χ^2					1.526
<i>P</i>					0.217

3 讨论

对于晚期 NSCLC 患者而言,GP 方案是一线化疗手段。国内外不少研究均证实^[9,10],吉西他滨、顺铂具有良好的协同抗癌

作用。其中吉西他滨可将肿瘤细胞周期阻滞于 G1 期,进而促进肿瘤细胞的 DNA 损伤和修复障碍^[11,12];同时吉西他滨有利于顺铂浓聚,顺铂则通过与 DNA 结合发挥抗肿瘤作用^[12]。此外,Xiao L 等人^[13]的研究也证实了顺铂可增强吉西他滨促进 DNA 双链变性的作用。尽管 GP 方案可使药物通过血液循环到达靶病灶,阻止癌细胞的进一步扩散,但其效果仍十分有限^[14]。不少研究表明^[14-16],晚期 NSCLC 患者一线化疗后有效率、中位生存期短,整体预后仍不如意。而造成 GP 化疗方案无法进一步提升疗效的主要原因为频发的不良反应可导致患者耐受能力下降,无法持续化疗^[16];同时不良反应也会导致免疫力降低,不利于免疫系统监视、杀伤癌细胞^[17]。

多数学者主张采用中西医综合治疗晚期 NSCLC 患者。而中成药治疗一贯具备低毒低副作用特性。根据中医理论,恶性肿瘤的发生是一个正虚邪盛的过程,因此应当进行补中益气的中医治疗^[18]。槐耳颗粒提取自槐耳菌质,其主要成分为多糖蛋白,具有扶正固本、活血消症的功效,药理研究证实多糖蛋白具有抗癌活性,可显著调节免疫力^[19]。本次研究结果显示,相对于单纯化疗的患者而言,结合槐耳颗粒治疗后的患者其血清肿瘤标志物水平明显降低,生存质量提高,可显著提高客观缓解率、疾病控制率。提示槐耳颗粒联合 GP 方案治疗晚期 NSCLC 患者的应用价值较好。

免疫力降低可引起癌细胞免疫逃逸,是恶性肿瘤发病的重要因素^[20]。徐继业等^[21]学者的研究发现在 NSCLC 患者中,其外周血中 Th1 细胞和 Th2 细胞表达异常,且 Th1/Th2 也处于动态失衡状态。Th1 细胞主要分泌肿瘤坏死因子- β 、白介素-12,介导细胞免疫,与机体抗肿瘤有关^[22]。而 Th2 细胞主要分泌白介素-10、白介素-4 等,介导体液免疫,与抑制自身免疫疾病、移植耐受有关^[23]。Th2 型细胞因子优势状态将减弱机体抗肿瘤免疫功能^[24]。因此,Th1/Th2 这一动态平衡与肿瘤发生、发展及预后密切相关。本次研究结果显示,槐耳颗粒联合 GP 方案治疗可有效改善晚期 NSCLC 患者的 Th1/Th2 免疫平衡。这主要归功于槐耳颗粒具有良好的免疫增强调节作用,作为国家一类抗肿瘤新药的槐耳多糖蛋白,具有以下药理作用:促使 T 淋巴细胞分裂、增殖、成熟及分化^[25];激活巨噬细胞、NK 细胞活性,提高体液免疫^[26,27];槐耳多糖蛋白对于 Th1 细胞优势状态是通过促使 Th0 细胞的分化向 Th1 细胞方向发展,形成对患者有利的 "Th1" 循环^[28-30]。化疗毒副反应是影响化疗效果及依从性的重要因素,两组不良反应发生率对比无差异,可见槐耳颗粒联合 GP 方案治疗安全性较好。本次研究的不足之处在于样本量偏小、远期预后和安全性暂不明确,后续将通过进一步的大样本量、多中心研究进行深入分析。

综上所述,GP 方案联合槐耳颗粒治疗晚期 NSCLC,可有效降低血清肿瘤标志物水平,改善 Th1/Th2 免疫平衡,不会提升不良反应发生率。

参考文献(References)

- [1] Jonna S, Subramaniam DS. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC): an update [J]. *Discov Med*, 2019, 27(148): 167-170
- [2] Broderick SR. Adjuvant and Neoadjuvant Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer [J]. *Thorac Surg Clin*, 2020, 30 (2): 215-220
- [3] Choi SH, Jin CC, Do SK, et al. Polymorphisms in Glycolysis-Related Genes Are Associated with Clinical Outcomes of Paclitaxel-Cisplatin Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Oncology*, 2020, 98(7): 468-477
- [4] Qin S, Yu H, Wu X, et al. Weekly albumin-bound paclitaxel/cisplatin versus gemcitabine/cisplatin as first-line therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II open-label clinical study[J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(2): 339-348
- [5] 冯惠岗, 唐映, 何超雄, 等. 经导管肝动脉化疗栓塞术联合放射性¹²⁵I 粒子及槐耳颗粒治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2017, 23(1):72-75
- [6] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016 年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1-15
- [7] Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines[J]. *J Clin Oncol*, 1984, 2 (3): 187-193
- [8] 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
- [9] Pattarawat P, Wallace S, Pfisterer B, et al. Formulation of a triple combination gemcitabine plus romidepsin + cisplatin regimen to efficaciously and safely control triple-negative breast cancer tumor development[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(1): 141-152
- [10] 陈芝强, 李泽云, 林瑞婷, 等. 重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨、顺铂治疗非小细胞肺癌有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2019, 30(14): 1990-1996
- [11] Lee SY, Kang HG, Yoo SS, et al. Polymorphisms in DNA repair and apoptosis-related genes and clinical outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with first-line paclitaxel-cisplatin chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2): 330-339
- [12] 陆小芳, 周晓荣, 钱东林, 等. 吉西他滨注射液联合顺铂注射液治疗中晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(7): 805-808
- [13] Xiao L, Lan X, Shi X, et al. Cytoplasmic RAP1 mediates cisplatin resistance of non-small cell lung cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (5): e2803
- [14] 姚德蛟. 康莱特联合吉西他滨、顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性评价 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015 (15): 1494-1496
- [15] 董南, 沈玉静, 韩楚阳, 等. 吉非替尼联合顺铂、吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及生存分析[J]. *中国药师*, 2020, 23(6): 1130-1133
- [16] 谭兴平, 刘娜娜, 付愚, 等. 吉西他滨联合顺铂对晚期非小细胞肺癌患者生存质量、预后及血清 CYFRA21-1、IGF-1 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(8): 1835-1837
- [17] Wang YN, Lou DF, Li DY, et al. Elevated levels of IL-17A and IL-35 in plasma and bronchoalveolar lavage fluid are associated with checkpoint inhibitor pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1): 611-622
- [18] 鲍建敏, 沈丹, 补中益气汤治疗腹部恶性肿瘤术后并发症[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(7): 744-747
- [19] 徐明, 唐澍, 刘琦. 槐耳颗粒联合紫杉醇和奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床研究[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(19): 97-100

- 征相关不孕治疗及生育保护共识 [J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(7): 843-851
- [3] Ding H, Zhang J, Zhang F, et al. Resistance to the Insulin and Elevated Level of Androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary Syndrome[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12(20): 741764
- [4] Russo B, Menduni M, Borboni P, et al. Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance-The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10): 5187
- [5] Wu CZ, Chu NF, Chang LC, et al. The relationship of irisin with metabolic syndrome components and insulin secretion and resistance in schoolchildren[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(5): e24061
- [6] Wan Q, Xie Y, Zhou Y, et al. Research progress on the relationship between sex hormone-binding globulin and male reproductive system diseases[J]. Andrologia, 2021, 53(1): e13893
- [7] 王婧彦, 管一春, 于晓娜, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 AQP8、AQP9 水平与 IVF-ET 助孕结局[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(4): 789-793
- [8] 陈子江, 刘嘉茵, 黄荷凤, 等. 不孕症诊断指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(8): 505-511
- [9] 中华医学会生殖医学分会第一届实验室学组. 人类体外受精-胚胎移植实验室操作专家共识(2016)[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(1): 1-8
- [10] 刘凤霞, 王文静, 王瑞雪, 等. 体外受精--胚胎移植技术妊娠后流产的危险因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(4): 682-686
- [11] 周晓燕, 汤美玲, 马娟, 等. 多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响因素及预测[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(4): 370-373
- [12] Pereira S, Cline DL, Glavas MM, et al. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism [J]. Endocr Rev, 2021, 42(1): 1-28
- [13] Erichsen JM, Fadel JR, Reagan LP. Peripheral versus central insulin and leptin resistance: Role in metabolic disorders, cognition, and neuropsychiatric diseases [J]. Neuropharmacology, 2022, 203(1): 108877
- [14] Kucera R, Babuska V, Ulcova-Gallova Z, et al. Follicular fluid levels of anti-Müllerian hormone, insulin-like growth factor 1 and leptin in women with fertility disorders[J]. Syst Biol Reprod Med, 2018, 64(3): 220-223
- [15] Song R, Zhao X, Cao R, et al. Irisin improves insulin resistance by inhibiting autophagy through the PI3K/Akt pathway in H9c2 cells[J]. Gene, 2021, 769(15): 145209
- [16] Salas-Huetos A, Maghsoumi-Norouzabad L, James ER, et al. Male adiposity, sperm parameters and reproductive hormones: An updated systematic review and collaborative meta-analysis [J]. Obes Rev, 2021, 22(1): e13082
- [17] Xing C, Zhang J, Zhao H, et al. Effect of Sex Hormone-Binding Globulin on Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms, Manifestations, Genetics, and Treatment[J]. Int J Womens Health, 2022, 14(2): 91-105
- [18] Su W, Guan X, Zhang D, et al. Occurrence of multi-oocyte follicles in aquaporin 8-deficient mice [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2013, 11(10): 88

(上接第 4780 页)

- [20] Öjlert ÅK, Halvorsen AR, Nebdal D, et al. The immune microenvironment in non-small cell lung cancer is predictive of prognosis after surgery[J]. Mol Oncol, 2019, 13(5): 1166-1179
- [21] 徐继业, 王记南, 徐克友, 等. 化疗对晚期非小细胞肺癌外周血 Th1/Th2 细胞因子表达的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(3): 230-231, 235
- [22] 张剑波, 曹致, 汪智英, 等. 晚期非小细胞肺癌患者外周血 Th17 细胞和 Treg 细胞水平化疗敏感相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(8): 1471-1473
- [23] Wang XE, Wang YH, Zhou Q, et al. Immunomodulatory Effect of Lentinan on Aberrant T Subsets and Cytokines Profile in Non-small Cell Lung Cancer Patients[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1): 499-505
- [24] Anichini A, Perotti VE, Sgambelluri F, et al. Immune Escape Mechanisms in Non Small Cell Lung Cancer [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12): 3605
- [25] 沈锦霞, 徐丽丹. 槐杞黄颗粒治疗儿童迁延性细菌性支气管炎的临床研究[J]. 浙江医学, 2022, 44(8): 855-858
- [26] 吕赤, 殷红专, 徐锋, 等. 槐耳清膏对结肠癌 SW480 细胞生长抑制作用及机制研究[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(6): 1264-1267
- [27] 傅桐, 侯玲, 范洋, 等. 槐耳清膏对人肾小管上皮细胞内质网应激损伤的保护作用[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(2): 147-150
- [28] 窦金霞, 沈娜, 张琳, 等. 槐耳颗粒和山药提取物联合 DC-CIK 细胞对结肠癌 HT29 细胞的体外抑制作用 [J]. 职业与健康, 2020, 36(11): 1470-1473
- [29] 张宗城, 张艳玲, 叶桦, 等. 槐耳水提取物对三阴性乳腺癌干细胞特性的影响[J]. 中医药导报, 2020, 26(9): 12-14, 18
- [30] 周小斌, 朱安龙. 槐耳颗粒抗结肠癌作用机制的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(20): 4041-4045