

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.03.033

氟西汀联合同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床观察*

潘巍¹ 孙海^{1△} 王守华² 涂燕玲¹ 付金萍¹ 徐乐¹

(1南京市江宁区第二人民医院 江苏南京 211103;2响水县人民医院 江苏盐城 224600)

摘要 目的:观察氟西汀联合同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌(none small cells lung carcinoma, NSCLC)的临床疗效及其安全性。**方法:**选择2010年10月~2011年4月我院收治的Ⅲ期不能手术的NSCLC患者47例,根据患者的入院顺序,随机分为两组,同步放化疗组(对照组)22例,接受三维适形或调强放疗:肿瘤处方剂量60~66 Gy,常规分割:1.8~2.0 Gy/次;放疗期间同步两周期“紫杉醇+顺铂”方案化疗,放疗后再原方案巩固化疗2~3个周期;氟西汀联合治疗组(实验组)25例,从同步放化疗开始起同时服用氟西汀(20~40 mg/day),持续服药半年。随访至1年,观察和评价两组的疗效以及不良反应的发生情况。**结果:**对照组与实验组的客观有效率分别为77.3%(17/22)和80%(20/25)($P>0.05$);1年生存率分别为68.2%(15/22)和80%(20/25)($P>0.05$);1年局控率分别为45.5%(10/22)和76%(19/25),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,实验组患者CD4⁺/CD8⁺比率由1.34±0.23升至1.58±0.22($P<0.05$),而汉密尔顿抑郁量表(HAMD)总分由13.4±4.8降至9.6±3($P<0.05$);全组患者主要不良反应为骨髓抑制、消化道反应、放射性食管炎和放射性肺炎,未发生4级不良反应,两组3级不良反应发生率无明显差异($P>0.05$)。**结论:**对于不能手术的局部晚期NSCLC患者,在同步放化疗的基础上联合氟西汀治疗可以提高肿瘤的1年局控率,促进抗肿瘤免疫,并缓解患者的抑郁情绪,且不加重不良反应。

关键词:非小细胞肺癌;同步放化疗;氟西汀;临床疗效

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)03-522-04

Clinical Observation on the Effect of Continuous Fluoxetine Administration Combined with Chemoradiotherapy in the Treatment of Local Advanced NSCLC*

PAN Wei¹, SUN Hai^{1△}, WANG Shou-hua², TU Yan-ling¹, FU Jin-ping¹, XU Le¹

(1 The Second Hospital of Jiangning, Nanjing, Jiangsu, 211103, China; 2 Xiangshui Hospital, Yancheng, Jiangsu, 224600, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy and safety of continuous Fluoxetine administration combined with concurrent chemoradiotherapy (C-CRT) for local advanced non-small cell lung cancer. **Methods:** From October 2010 to April 2011, 47 patients with unresectable stage III NSCLC were randomly assigned to one of the two treatment arms: C-CRT group were treated with three dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) or intensity modulated radiation therapy (IMRT) to a total dose of 60-66 Gy at 1.8-2.0 Gy per fraction, 2 cycles of TP chemotherapy was carried concurrent with radiotherapy and followed by 2-3 cycles of TP chemotherapy thereafter. Fluoxetine group were additionally administered with 20-40 mg Fluoxetine daily for 6 months besides chemoradiotherapy. **Results:** The response rates and 1 year overall survival rate were 77.3% (17/22), 68.2% (15/22) and 80% (20/25), 80% (20/25) in C-CRT group and Fluoxetine group, respectively ($P>0.05$). 1 year local control rate were 45.5% (10/22) and 76% (19/25) in C-CRT group and Fluoxetine group, respectively ($P<0.05$). CD4⁺/CD8⁺ ratio raised from 1.34±0.23 to 1.58±0.22 ($P<0.05$), HAMD score decreased from 13.4±4.8 to 9.6±3 ($P<0.05$) in Fluoxetine group, meanwhile no changes were observed in C-CRT group. The main side effects included anemia/leucopenia /thrombocytopenia, nausea/vomiting, radiation esophagitis and radiation pneumonitis. No differences in grade 3 side-effect was observed between these two groups. **Conclusion:** Compared with C-CRT alone, additional Fluoxetine administration provided higher 1 year local control rate for local advanced NSCLC patients. Fluoxetine administration helped to regain immune balance and alleviate depression without additional side effect.

Key words: Non-small cell lung cancer; Chemoradiotherapy; Fluoxetine; Clinical efficacy

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

Article ID: 1673-6273(2014)03-522-04

前言

肺癌是目前世界上发病率、致死率最高的恶性肿瘤,根据病理类型分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),以NSCLC为主,约占85%。NSCLC的主要治疗手段是手术,

早期患者术后5年生存率可达90%以上。但由于早期缺乏典型症状,约2/3患者就诊时已有局部或远处转移而失去手术机会^[1,2]。对于Ⅲ期不能手术的局部晚期肺癌,专家组推荐化疗和放疗联合应用的治疗模式^[3],同步放化疗的疗效优于序贯放化疗,但远期疗效仍未有显著提高^[4-5]。且恶性肿瘤患者并发抑郁

* 基金项目:江宁区科技发展项目(2011F05)

作者简介:潘巍(1982-),男,硕士研究生,主治医师,从事肿瘤放化疗工作,主要研究肿瘤分子生物学

△通讯作者:孙海,电话:025-52704851, E-mail: sunhai@163.com

(收稿日期:2013-04-30 接受日期:2013-05-24)

症的比率非常高,国外研究报道肺癌伴抑郁症的发生率为11~44%,且抑郁状态与恶性肿瘤的不良预后有关^[6]。研究表明:SSRI(5羟色胺再摄取抑制剂)抗抑郁药物的代表-氟西汀可以改善肿瘤患者的抑郁状态^[7],联合治疗癌痛^[8],促进细胞免疫^[9]。本研究通过观察同步放疗基础上长期联用氟西汀对局部晚期 NSCLC 的疗效及其安全性,旨在探索局部晚期非小细胞肺癌的临床治疗新模式。

1 资料与方法

表1 两组基线资料的比较

Table 1 Comparison of the base-line information between two groups

Clinical Characteristic		Case	Control group	Experimental group	χ^2	P
Gender	Male	22	10	12	0.030	0.547
	Female	25	12	13		
Age	≤ 70	32	15	17	0.00	0.619
	≥ 70	15	7	8		
Pathology	Adenocarcinoma	18	11	7	2.397	0.106
	Squamous carcinoma	29	11	18		
Staging	III A	23	10	13	0.201	0.438
	III B	24	12	12		

1.2 治疗方法

1.2.1 胸部放疗 采用三维适型或调强放射治疗,6MV-X线照射,照射野包括原发灶、纵隔及同侧肺门阳性淋巴结(不预防照射),临床靶区为肿瘤区外放6mm(鳞癌)或8mm(腺癌),计划靶区考虑肺的呼吸运动和摆位误差对临床靶区适当外放,总处方剂量Dt 60-66Gy,常规分割1.8-2.0 Gy/次。1%脊髓剂量≤45 Gy,肺V10≤40%、V20≤20%、V40≤10%,心脏平均剂量≤40 Gy,食管V50≤50 Gy。

1.2.2 静脉化疗 在放疗的第一天开始,紫杉醇135 mg/m²,d1;顺铂30 mg/m²,d1-3。放疗期间同步化疗2个周期,放疗结束后巩固化疗2-3个周期。

1.2.3 氟西汀治疗 氟西汀联合治疗组患者从治疗第一天开始口服氟西汀,每日20-40 mg,服药持续半年,实验药物为美国礼来公司生产的盐酸氟西汀胶囊。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效 采用RECIST标准:治疗前检查胸部CT,记录肺部可测量病灶(≤2个)的最大横径之和;治疗结束后两个月复查CT,肿瘤影像学上不可见为完全缓解(CR),肿瘤的最大横径之和缩小30%及以上为部分缓解(PR),增加20%以上或出现新的转移灶为进展(PD),缩小不足30%或增加不足20%为稳定(SD)。客观有效(RR)=CR+PR。

1.3.2 随访 治疗结束后每2-3个月复查。定期随访,随访截至2012年8月,随访时间6.4-12个月。

1.3.3 免疫状态评价 治疗开始前及治疗结束后(治疗开始的第6个月)分别抽取静脉血检测淋巴细胞分型(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺),以CD4⁺/CD8⁺比率反映患者的免疫状态。

1.3.4 抑郁状态评价 治疗开始前及治疗结束后(治疗开始后的第6个月)用汉密尔顿抑郁量表(HAMD 24项版本)评价患者的抑郁状态,总分>17判定为抑郁,轻度9~20分,中度21~35分,重度>35分。

1.3.5 不良反应评价 根据NCI-CTC(3.0版)标准,放疗反应根

1.1 病例选择与分组

选择2010年10月~2011年4月我院收治的47例肺癌患者,病例入选条件:经病理学或细胞学证实的NSCLC;临床分期为III A或III B期(不能手术);年龄40~75岁,中位年龄65岁;卡氏评分≥70分;无放、化疗禁忌症;既往无放、化疗史;有可测量或可评价的病灶。47例患者根据入院顺序随机被分为同步放疗化疗组(对照组)22例和氟西汀联合治疗组(实验组)25例,两组临床资料(表1)经统计学分析,差异无统计学意义(P>0.05)。

据RTOG标准。

1.4 统计学分析

各分组所得计量数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm S$)表示,采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计数资料比较采用卡方检验,计量资料比较采用t检验或配对t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效的比较

全组患者完全缓解3例(6.4%),部分缓解34例(72.3%),客观有效率78.7%(37/47)(表2)。对照组患者完全缓解1例,部分缓解16例,客观有效率77.3%(17/22);而实验组患者完全缓解2例(8%),部分缓解18例(72%),客观有效率80%(20/25),两组客观有效率比较无统计学差异(P=0.549)。

2.2 两组患者1年生存率和1年局控率的比较

全组患者从治疗开始随访至1年,死亡12例,最短生存时间6.4个月,1年生存率74.5%(30/47)。对照组患者7例死亡,1年生存率68.2%(15/22);而实验组患者5例死亡,1年生存率80%(20/25),与对照组比较差异无统计学意义(P=0.28)。

对照组存活的15例患者中,3例患者局部复发或进展,2例患者发生远处转移,1年局控率45.5%(10/22);而实验组存活的20例患者中,仅1例患者发生远处转移,1年局控率76.0%(19/25),显著高于对照组,差异有统计学意义(P=0.032<0.05)(表3)。因随访时间较短,无法计算中位生存时间。

2.3 两组患者免疫状态的比较

全组患者治疗前后分别抽取静脉血检测淋巴细胞分型,以CD4⁺/CD8⁺比率反映患者免疫状态。治疗前,对照组和实验组患者的CD4⁺/CD8⁺比率分别为1.40±0.24、1.38±0.20,差异无统计学意义(P=0.317)。治疗后半年随访时,对照组和实验组患者的CD4⁺/CD8⁺比率分别为1.41±0.25、1.58±0.22,治疗前后对照组患者CD4⁺/CD8⁺比率比较无统计学差异(P=0.929),而

表 2 两组近期疗效的比较【例(%)】

Table 2 Comparison of the short-term effective rate between two groups[n(%)]

	Control group	Experimental group	Sum
CR	1 (4.5 %)	2 (8 %)	3 (6.4 %)
PR	16 (72.7 %)	18 (72 %)	34 (72.3 %)
SD	3 (13.6 %)	4 (16 %)	7 (14.9 %)
PD	2 (9.1 %)	1 (4 %)	3 (6.8 %)
RR (CR+PR)	17 (77.3 %)	20 (80 %)	37 (78.7 %)

表 3 两组 1 年生存率和局控率比较

Table 3 Comparison of the 1 year survival rate and local control rate between two groups

		Control group	Experimental group	χ^2	P
Survival	Local control	10	19	4.620	0.032*
	Progression	5	1		
	Death	7	5		

Note: *P<0.05 compared with Control group.

实验组患者治疗后 CD4⁺/CD8⁺ 比率较治疗前显著升高, 差异有统计学差异 (P<0.05)。

2.4 两组患者抑郁状态的比较

全组患者治疗前后分别采用 HAMD 量表(24 项)记录总分以评价抑郁状态。治疗前, 对照组和实验组患者的 HAMD 总分分别为 13.7±5.6、13.4±4.8, 差异无统计学意义(P=0.345)。治疗后, 对照组患者的 HAMD 总分为 14.0±5.6, 较治疗前无明显变化 (P=0.530); 而实验组患者的 HAMD 总分降至 9.6±3.0, 较治疗前有显著差异(P=0.00<0.05), 且显著低于治疗后的对照组患者(P<0.05)。

2.5 两组患者不良反应发生情况的比较

急性不良反应主要是骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少)、消化道反应(恶心、呕吐、腹泻)、放射性食管炎, 慢性不良反应主要是放射性肺炎。I、II 度不良反应占多数, 予对症支持治疗后好转, 不影响放、化疗的时间以及处方剂量。未发生 IV 度不良反应, 无治疗相关性死亡。两组患者 III 度骨髓抑制、消化道反应、放射性食管炎以及放射性肺炎的发生率分别是 27.3 % (6/22) 和 20.0 % (5/25)、22.7 % (5/22) 和 16 % (4/25)、13.6 % (3/22) 和 12 % (3/25) 以及 4.5 % (1/22) 和 4.0 % (1/25)。实验组患者的 III 度不良反应的发生率均略低于对照组患者, 但无统计学差异(表 4)。

表 4 两组患者不良反应发生情况的比较

Table 4 Comparison of the adverse effects between two groups

	Severity	Control group	Experimental group	χ^2	P
Bone marrow suppression	I - II	16	20	0.345	0.403
	III	6	5		
Gastrointestinal reactions	I - II	17	21	0.342	0.414
	III	5	4		
Radiation esophagitis	I - II	19	22	0.028	0.603
	III	3	3		
Radiation pneumonitis	I - II	21	24	0.009	0.722
	III	1	1		

3 讨论

对于局部晚期 NSCLC, 放、化联合的治疗模式较单纯放疗或单纯化疗有生存方面的优势^[3], 是推荐的治疗模式。2005 年 Fournel 等发表的三期临床试验发现同步放化疗较序贯放化疗有长期生存方面的优势, 但放射性食管炎的发生几率增加^[4]。同时, 国内亦有相似的报道: 同步放化疗的近有效期率为 65.2 % ~ 81.5 %, 1 年生存率达 65.7 % ~ 83.7 %, 较序贯放化疗有明显提高, 不良反应率虽有增加, 但尚可耐受^[10-12]。这些研究确立了同步放化疗在局部晚期 NSCLC 治疗中的主导作用。但局部晚

期 NSCLC 的总体预后仍不容乐观, 患者 5 年生存率亦很难突破 20 %^[4,5]。

目前, 对肺癌以及其他恶性肿瘤的研究主要集中于疾病自身, 而患者的精神和心理状态却很少受到关注。恶性肿瘤的发生发展和社会心理因素有着不可忽视的联系, 研究表明, 抑郁情绪甚至抑郁症普遍存在于恶性肿瘤患者中, 严重影响肿瘤患者的疗效和预后^[6]。研究表明: 抗抑郁药物氟西汀可以有效改善肿瘤患者合并的抑郁情绪, 提高患者的生活质量^[7,13], 减轻化疗副反应^[14], 还能联合治疗癌症疼痛^[8]。

本研究结果显示: 在同步放化疗的基础上联合氟西汀治疗

可以使局部晚期 NSCLC 患者的 1 年局控率由 45.5% 升至 76%, 客观有效率以及 1 年生存率亦有增高趋势, 但无统计学意义, 笔者推测可能与样本量过少有关。有证据表明: 氟西汀以及其他 SSRI 类药物可以抑制肠上皮细胞的 NF- κ B 信号通路^[15]、淋巴瘤细胞的 mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)信号通路^[16]、肺癌和结肠癌等多种细胞株的 ERK(细胞外信号调节的激酶)信号通路^[17]从而引起恶性转化细胞的增殖抑制或凋亡; 还可以逆转乳腺癌耐药细胞的 MDR(多药耐药), 增强多种化疗药物的肿瘤杀伤作用^[18]; 此外, 还有增强 T 细胞免疫抗肿瘤的作用^[19]。而本研究也发现, 氟西汀治疗后的非小细胞肺癌患者的 CD4⁺/CD8⁺ 比率由 1.38 ± 0.20 升至 1.58 ± 0.22 , 表明其具有增强细胞免疫的作用, 这可能是其提高 1 年局控率的原因之一。

同步放化疗的主要不良反应是骨髓抑制、消化道反应、放射性食管炎以及放射性肺炎, 而氟西汀联合用药未增加不良事件的发生率, 且骨髓抑制以及消化道反应的发生率有降低趋势(无统计学差异), 提示同步放化疗基础上联用氟西汀是安全的, 甚至有可能降低放化疗的不良反应。与既往研究相似^[13], 本研究亦发现氟西汀联合治疗可以降低患者的 HAMD 评分, 表明用药后患者的抑郁情绪得到缓解, 这也可能与患者 1 年局控率的提高有关。

总之, 本研究结果表明氟西汀联合同步放化疗治疗局部晚期 NSCLC 是安全、有效的, 并且可以改善肿瘤患者的抑郁状态、促进抗肿瘤细胞免疫, 是一种针对躯体疾病、精神疾病同时治疗的新模式。但该治疗模式需要更多的循证医学研究证实, 其远期疗效有待更长时间的随访。此外, 氟西汀提高同步放化疗肿瘤患者局控率的具体机制仍需进一步研究探索。

参考文献(References)

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2011, 61(2): 69-90
- [2] Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2012, 62(4): 220-241
- [3] 吴一龙, 蒋国梁, 廖美琳, 等. 局部晚期非小细胞肺癌放疗共识[J]. 循证医学, 2005, 5(3): 186-188
Wu Yi-long, Jiang Guo-liang, Liao Mei-lin, et al. Consensus on chemoradiotherapy for Local Advanced NSCLC [J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2005, 5(3): 186-188
- [4] Fournel P. Randomized Phase III Trial of Sequential Chemoradiotherapy Compared With Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study[J]. J. Clin. Oncol, 2005, 23(25): 5910-5917
- [5] 郑伟, 聂青, 康静波, 等. 老年 III 期非小细胞肺癌同步放化疗的临床对照研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(4): 292-296
Zheng Wei, Nie Qing, Kang Jing-bo, et al. Clinical control study of concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer in elderly patients [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2012, 19(4): 292-296
- [6] Massie MJ. Prevalence of Depression in Patients With Cancer [J]. Journal of the National Cancer Institute Monographs, 2004, (32): 57-71
- [7] 吴树强, 贾勇士, 吕世良, 等. 氟西汀治疗 40 例癌症相关性抑郁症的效果[J]. 肿瘤学杂志, 2007, 11(4): 294-295
Wu Shu-qiang, Jia Yong-shi, Lv Shi-liang, et al. Efficacy of Fluoxetine in the Treatment of Depression Associated with Cancer [J]. Journal of Oncology, 2007, 11(4): 294-295
- [8] 钱屹, 徐新才, 吴剑平, 等. 氟西汀增强三阶梯止痛治疗中晚期癌症疼痛的疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2006, 20(4): 410-413
Qian Yi, Xu Xin-cai, Wu Jian-ping, et al. Effect of Florentine for Enhancement of Three-step Ladder Analgesia for Patients with Advanced Cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2006, 20(4): 410-413
- [9] 叶琴琴. 氟西汀对肿瘤并发抑郁患者免疫功能的影响[J]. 解放军护理杂志, 2004, 18(2): 14-15
Ye Qin-qin. Influence of Fluoxetine on Immunofunction in Tumor Patients with Depression[J]. Nurs J Chin PLA, 2004, 18(2): 14-15
- [10] 贾正飞, 冯永, 仲琴, 等. 多西紫杉醇+顺铂化疗同步放疗对局部晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 山东大学学报(医学版), 2008, 46(9): 898-900
Jia Zheng-fei, Feng Yong, Zhong Qin, et al. Concurrent chemoradiotherapy with docetaxel cisplatin for local advanced non-small cell lung cancer [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2008, 46(9): 898-900
- [11] 张伟, 杨柳, 张良玉, 等. 局部晚期非小细胞肺癌三维适形放疗同步化疗的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(17): 1342-1343
Zhang Wei, Yang Liu, Zhang Liang-yu, et al. Clinical analysis of 3D-CRT combined with chemotherapy for advanced NSCLC [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2009, 16(17): 1342-1343
- [12] 熊勇, 周同冲, 刘源, 等. 多西他赛联合顺铂同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(9): 699-702
Xiong Yong, Zhou Tong-chong, Liu Yuan, et al. Clinical analysis of efficacy in docetaxel plus cisplatin chemotherapy with 3-DCRT treating the patients with locally advanced NSCLC [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2010, 17(9): 699-702
- [13] 汤艳清, 李艳蓉, 谢光荣, 等. 氟西汀对乳腺癌患者抑郁症状的疗效研究[J]. 中国行为医学科学, 2008, 13(4): 399-400
Tang Yan-qing, Li Yan-lin, Xie Guang-rong, et al. The effect of fluoxetine on depressive symptoms in breast cancer patients [J]. Chinese Journal of Behavior Medical Science, 2008, 13(4): 399-400
- [14] 陈岱佳, 谢德荣, 梁汉霖, 等. 氟西汀减轻癌症化疗所致恶心呕吐的临床研究[J]. 肿瘤学杂志, 2008, 11(1): 55-57
Chen Dai-jia, Xie De-rong, Liang Han-lin, et al. Clinical Study of The Effect if Fluoxetine Hydrochloride on Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients [J]. Journal of Oncology, 2008, 11(1): 55-57
- [15] Koh S-J, Kim JM, Kim I-K, et al. Fluoxetine inhibits NF- κ B signaling in intestinal epithelial cells and ameliorates experimental colitis and colitis-associated colon cancer in mice[J]. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol, 2011, 301(1): G9-19
- [16] Lin C-J, Robert F, Sukarieh R, et al. The antidepressant sertraline inhibits translation initiation by curtailing mammalian target of rapamycin signaling [J]. Cancer Res, 2010, 70(8): 3199-3208
- [17] Stepulak A, Rzeski W, Siffringer M, et al. Fluoxetine inhibits the extracellular signal regulated kinase pathway and suppresses growth of cancer cells[J]. Cancer Biol. Ther, 2008, 7(10): 1685-1693
- [18] Zhou Ting, Duan Jing-jing, Wang Yan, et al. Fluoxetine synergies with anticancer drugs to overcome multidrug resistance in breast cancer cells [J]. Tumour Biol, 2012, 33(5): 1299-1306
- [19] Frick LR, Rapanelli M, Arcos MLB, et al. Oral administration of fluoxetine alters the proliferation/apoptosis balance of lymphoma cells and up-regulates T cell immunity in tumor-bearing mice [J]. Eur. J. Pharmacol, 2011, 659(2-3): 265-272