

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.27.049

肿瘤巩固治疗临床研究现状

舒荣文 孔庆军 许德兵 李宝石 潘士勇[△]

(南京军区南京总医院 江苏 南京 210024)

摘要:随着医学水平的不断进步,巩固治疗已广泛应用于造血系统肿瘤及各种实体瘤的临床治疗,治疗方案为巩固化疗/维持化疗、巩固放疗、免疫调节剂和中药巩固治疗。虽然巩固治疗在肿瘤治疗的应用中起到了积极地效果,但临床治疗中仍在探索抗肿瘤疗效确切、安全性高、毒副作用小、提高患者机体免疫功能且治疗费用经济的巩固治疗药物和方案,从而有效延长患者生存期。本文就这些药物的应用和研究进展进行综述。

关键词:肿瘤;巩固治疗;药物

中图分类号:R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)27-5380-04

The Progress of Clinical Cancer Consolidation Therapy

SHU Rong-wen, KONG Qing-jun, XU De-bing, LI Bao-shi, PAN Shi-yong[△]

(Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, Nanjing, Jiangsu, 210024, China)

ABSTRACT: With the development of medical standards, consolidation has been widely used in a variety of hematopoietic tumors and the clinical treatment of solid tumors, treatment options for the consolidation chemotherapy/ maintenance chemotherapy, consolidation radiotherapy, immunomodulators and consolidation therapy of traditional Chinese medicine. Although consolidation therapy applications in cancer therapy has played a positive effect, but treatment is still exploring the clinical anti-tumor efficacy, high safety, toxicity, and improve immune function in patients with treatment consolidation of the economic cost of treatment and programs to effectively prolong the survival period. In this paper, the application of these drugs and research are reviewed.

Key words: Tumor; Consolidation therapy; Drugs

Chinese Library Classification(CLC): R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)27-5380-04

目前,癌症的治疗多按肿瘤临床分期来选择一线治疗方案,包括手术、放疗和化疗。体内肿瘤细胞数大于109时治疗有效,肿瘤细胞少于109时持续密集化疗副作用大于治疗收益。尽管近年来化疗和靶向治疗发展迅速,癌症患者的预后仍然很差,患者复发后被迫进入第二次放疗、化疗或手术^[1]。为了延长患者生存期、减少复发和转移的机率,合理运用药物巩固治疗是临床治疗中研究的重点。巩固治疗在改善患者生活质量、延长生存期、抗复发和转移等方面有显著疗效,可持续杀灭或抑制肿瘤细胞,而延长患者生存期的关键在于防止细胞增多,故巩固治疗是免疫抑制与抗肿瘤作用并重的治疗方案^[23]。

1 巩固治疗

从广义上来说,巩固治疗是指肿瘤经过手术、放疗、化疗等主体治疗取得疗效后,为了达到根治、减少或延迟复发、延长生存期所采取的巩固治疗措施。目前巩固治疗方案有巩固化疗/维持化疗、巩固放疗、免疫调节剂和中药巩固治疗^[4]。

作为一种治疗模式,巩固治疗旨在延长晚期癌症患者生存期,提高患者生活质量,其评价指标为总生存期(OS)、肿瘤缓解或稳定(CR、PR、SD)、生活质量及毒副反应。因为PFS(无进展生存期)能较早对治疗是否有效进行评估,不受后续治疗的影响,故临床判断主要依靠PFS和TTP(疾病进展期)。

1.1 巩固治疗的现状

在已发表的文献中,虽然接受巩固治疗的人群构成各不相同,但只有达到完全缓解(CR)、部分缓解(PR)或者稳定(SD)的患者才可进入巩固治疗阶段^[5]。

1.1.1 造血系统肿瘤的巩固治疗 巩固治疗是减少白血病复发的重要举措,长期应用可以缓解病情以至治愈,但迄今尚无标准治疗方案。老年白血病是临床上较为棘手的问题^[67],标准化疗方案毒副反应较大。国外文献报道合并使用化疗药物与免疫调节剂IL-2巩固治疗老年急性非淋巴细胞白血病患者可延长PFS和OS,单用IL-2无效^[8]。另有临床试验表明,全反式维甲酸、6-巯嘌呤、甲氨蝶呤三药联用进行巩固治疗,可降低白血病复发率。

尽管大部分初治恶性淋巴瘤患者经单药或联合化疗有效,复发后再次化疗的有效率明显降低。大量文献报告利妥昔单抗毒副作用低,单用巩固治疗滤泡性淋巴瘤可显著延长患者OS,改善生活质量,与化疗药物联合应用时有效、安全^[9,10]。

1.1.2 实体瘤的巩固治疗 依靠传统化疗方法,非小细胞肺癌

作者简介:舒荣文(1972-),医学学士,主治医师,研究方向:肿瘤患者临终关怀,E-mail:1649394218@qq.com

[△]通讯作者:潘士勇,副主任医师,

E-mail:Lihoya.2006@yahoo.com.cn

(收稿日期:2013-12-12 接受日期:2014-01-04)

(NSCLC)患者生存期只有 8-12 个月,诱导化疗后给予巩固治疗有可能延长患者的生存期。理想的巩固治疗应与诱导化疗无相互耐药而且不良反应小。临床研究显示,吉西他滨、培美曲塞、厄洛替尼、吉非替尼均可延长患者 PFS,不良反应轻,可用于 NSCLC 的巩固治疗^[11]。用来曲唑对乳腺癌患者、卡培他滨对晚期结、直肠癌患者进行巩固治疗的过程中,患者 PFS 延长,复发率降低。用托普替康对卵巢癌患者进行的巩固化疗中,试验组和对照组 PFS 无显著性差异^[12]。

1.2 巩固治疗方案

1.2.1 巩固放疗 放疗治疗是肿瘤治疗的重要手段,但放疗后肿瘤细胞降至 10^9 以下并不代表治愈。作为一种基因毒事件,放疗在杀伤肿瘤细胞的同时会导致辐射效应基因激活,进而引起各种细胞因子的分泌,改变微环境,使肿瘤细胞增殖与转移的生物学行为发生相应变化^[13]。在瑞典—挪威卵巢癌研究组进行的 172 例 III 期卵巢癌患者随机对照试验中,放疗组、化疗组的 PFS 和 5 年 OS 无显著性差异,但放疗组毒副反应高,严重的迟发性小肠放射反应达 10%^[14]。

1.2.2 巩固化疗 近年来,人们尝试采用巩固化疗提高病患的 PFS 和 OS,但由于化疗药物具有一定的毒性,长期使用易导致人体脏器功能的损害,容易导致慢性或渐进性中性粒细胞减少症,影响患者生存质量甚至缩短生存期。可长期应用的巩固化疗药物应具备以下条件^[15]:①对肿瘤有明确疗效;②无严重毒副作用和蓄积毒性;③对患者生存质量的负面影响小;④给药方便;⑤治疗费用经济。现阶段临床常用的化疗药物虽然对肿瘤治疗有效,但多有骨髓抑制等严重的不良反应,静脉注射给药严重影响患者生活质量,加上多数化疗药物价格昂贵,限制了其在临床中的应用。

1.2.3 中药巩固治疗 中药用于肿瘤治疗的特点是整体调理、辨证施治,在减轻恶性肿瘤患者的各种症状和体征、增强机体免疫功能、减轻副作用、提高放/化疗的疗效、抑制或延缓肿瘤生长等方面有着现代医学所无法替代的优势,但在循证医学上如何改善生存期尚未得到解决^[16]。

1.2.4 免疫调节剂辅助巩固治疗 理论研究认为恶性肿瘤的发生与患者机体免疫功能的下降密切相关,各种治疗过程可能会进一步损伤机体的免疫机能^[17],因此,在化疗的同时辅助使用免疫调节剂尤为重要。此类药物激活补体、促进巨噬细胞的活性、非特异性地增强 T、B 淋巴细胞反应或诱导干扰素产生,发挥免疫调节作用,对免疫功能低下、某些继发性免疫缺陷病及恶性肿瘤有一定疗效,但单纯进行免疫治疗不足以对抗残存的肿瘤细胞。如 BAY 12-9566(一种联苯基金属蛋白酶抑制剂)和 α -干扰素巩固治疗卵巢癌的 III 期临床试验中,试验组与对照组的肿瘤 PFS 与 OS 均无显著性差异^[18]。

2 常用药物

能够用于巩固治疗的药物可从一线药物中选择,除有效性外,还必须考虑药物的安全性和耐受性、毒副反应等特点。

2.1 化疗药物

现阶段,临床使用癌症治疗的二、三线药物进行巩固治疗,

这些药物不良反应较轻,有希望成为巩固治疗的标准药物。急性/慢性白血病 CR 后的巩固治疗尚无公认的标准方案。临床上联用全反式维甲酸、6-巯嘌呤、甲氨蝶呤进行巩固治疗,复发率低,但其剂量和用法有待统一。肺癌治疗中,多西他赛、吉西他滨、培美曲塞能明显延长 PFS,其中吉西他滨、培美曲塞具有良好的耐受性,是巩固治疗较好的药物选择。卵巢癌治疗中,铂类、紫杉醇、托普替康是最为常用的巩固治疗药物:紫杉醇毒副作用小,是比较理想的巩固治疗药物;铂类抗癌药物的细胞毒作用使细胞死亡,托普替康对铂类耐药的患者有效。来曲唑通过抑制芳香化酶降低雌激素水平,从而消除雌激素对乳腺癌肿瘤生长的刺激作用。新型口服氟尿嘧啶药物卡培他滨用于乳腺癌和结、直肠癌的巩固治疗可显著延长 OS,较少发生脱发和骨髓抑制等不良反应,耐受性好,比静脉治疗更有效。

2.2 分子靶向药物

2.2.1 小分子靶向药物 分子靶向药物因其特异的细胞生长抑制作用及不良反应轻等优点,在巩固治疗上更具优势。在研究的巩固治疗阶段,表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼和厄洛替尼能够显著提高患者的 OS,提示作为单一药物巩固治疗可能有效。

2.2.2 大分子靶向药物 利妥昔单抗用于治疗恶性淋巴瘤有效,毒副作用轻,与化疗药物联用有效、安全;贝伐单抗及西妥昔单抗等大分子靶向药物在巩固治疗中的疗效得到了肯定。研究表明一线治疗得到控制的非小细胞肺癌患者用靶向药物单药巩固,生存期有延长趋势。

2.3 免疫调节剂

传统的免疫调节剂提高免疫的短期疗效较好,但其只调节机体免疫功能,不足以对抗体内残存肿瘤,部分免疫调节剂不良反应多,耐受性差。研究一种能够提高肿瘤患者免疫能力、口服吸收好、毒性低、不良反应少的新型免疫调节剂已成为了恶性肿瘤巩固治疗中的研究热点。如咪喹莫特具有抗病毒及抗肿瘤的作用;维如利金能够提高肿瘤患者免疫能力,有明确的抗肿瘤活性,无严重不良反应。多种肿瘤的抗独特型抗体也是一种新型的免疫治疗方法,国外多种肿瘤的抗独特型抗体已进入或完成 I、II 和 III 期临床研究。105AD7 治疗骨肉瘤的 I 期临床研究显示其副作用较小。MK2-23 治疗恶性黑色素瘤的 I/II 期临床研究表明 MK2-23 可诱导特异的免疫应答。将 Bec2 应用于 515 例小细胞肺癌患者的 III 期临床试验,产生反应的患者生存期明显延长。模拟癌胚抗原(CEA)的抗独特型抗体 3H1 与化疗配合治疗结肠癌的 III 期临床研究亦得到相似结果^[19]。

2.3.1 咪喹莫特 咪喹莫特是咪唑啉类化合物,属于新型的小分子免疫调节剂,动物实验和人体试验的结果表明具有抗病毒和抗肿瘤能力。其抗病毒效应既不是通过直接杀伤病毒,也不是通过抑制受病毒感染细胞的增殖而获得的,而是通过激发人体先天和后天的免疫应答,诱导机体产生干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)等细胞因子而发挥免疫调节作用。5%咪喹莫特乳剂局部用于治疗成人外生殖器和肛门的疣/尖锐湿疣,现在正临床应用于治疗皮肤癌、基底细胞癌等。

2.3.2 维如利金(Virulizin) Virulizin 是从牛的胆汁中分离出来

的。它是一种十分有效的巨噬细胞刺激物,能够增强巨噬细胞杀死肿瘤细胞的能力,体外试验中刺激肿瘤细胞释放肿瘤坏死因子 TNF- α ,引起肿瘤细胞凋亡或是程序化细胞死亡。在一项人胰腺癌鼠模型的临床前实验中,研究者发现 Virulizin 显著抑制了肿瘤生长,试验组鼠的肿瘤只有对照组肿瘤体积的 60%,如果在治疗中加上吉西他滨则疗效更好。Virulizin 有几点竞争优势:①临床试验显示,疗效优于常规疗法。②毒副作用低于一般化疗药物。③用于晚期胰腺癌病人的治疗可使其生活质量得到改善,显著延长生存期。这些因素使得 Virulizin 成为了一种具有广泛临床应用前景的新型免疫调节剂。

3 展望

尽管巩固治疗在肿瘤的治疗中已经取得了一定成效,但是还存在争议。争论的焦点主要集中在:①巩固治疗是否能够确实延长 PFS 和 OS;②巩固治疗对患者的生存质量有何影响;③哪些患者适合进行巩固治疗,采用何种治疗方案,如何制定治疗的适应证和禁忌证;④寻求高效、低毒、耐受性好的巩固治疗方式,包括探索药物的最佳剂量、恰当的化/放疗间期、各种巩固治疗手段的联合和序贯应用等。

综上所述,巩固治疗对多数患者是有益的,随着各种新型低毒抗肿瘤药物的出现和对各种巩固治疗方式的探索,相信通过严格掌握治疗适应证和实施更加合理、可行的个体化巩固治疗方案,肿瘤患者可望通过巩固治疗延长生存期,提高生活质量。

参考文献(References)

- [1] 苏晓三, 张俊萍, 张叔人. 肺癌免疫治疗临床研究进展 [J]. 肿瘤, 2009, 29(6): 592-596
Su Xiao-san, Zhang Jun-ping, Zhang Shu-ren. Immunotherapy of lung cancer clinical Research[J]. Cancer, 2009, 29(6): 592-596
- [2] 于洁. 儿童急性淋巴细胞白血病维持治疗的发展和研究[J]. 儿科药理学杂志, 2009, 15(2): 3-6
Yu Jie. Maintenance treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia development and research[J]. Pediatric Pharmacy, 2009, 15(2): 3-6
- [3] 王琳, 秦叔逵. 晚期非小细胞肺癌的维持治疗 [J]. 实用临床医药杂志, 2008, 2(5): 16-18
Wang Lin, Qin Shu-kui. Advanced non-small cell lung cancer maintenance therapy [J]. Journal of Clinical Medicine, 2008, 2(5): 16-18
- [4] 黄立, 马志芳, 盛修贵. 巩固治疗在晚期上皮性卵巢癌中的应用[J]. 中国妇产科临床杂志, 2006, 7(5): 387-390
Huang Li, Ma Zhi-fang, Sheng Xiu-gui. Consolidation therapy in advanced epithelial ovarian cancer application [J]. Chinese Clinical Obstetrics and Gynecology Magazine, 2006, 7(5): 387-390
- [5] 罗吕宏. 进展期非小细胞肺癌的维持治疗 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2009, 36: 205-208
Luo Lv-hong. Macro advanced non-small cell lung cancer maintenance therapy[J]. International Journal of Cancer, 2009, 36: 205-208
- [6] Lanne E, Derolf AR, Bjorklund E. The effect of allogeneic stem cell transplantation on outcome in younger acute myeloid leukemia patients with minimal residual disease detected by flow cytometry at the end of post-remission chemotherapy[J]. Haematologica, 2006, 91: 5203-5205
- [7] Nelson R. Postconsolidation immunotherapy in leukaemia remission [J]. Lancet Oncol, 2006, 7: 626-628
- [8] 杨晨敏, 沈杨, 李军民, 等. 低剂量白介素-2 联合化疗维持治疗老年急性髓细胞白血病[J]. 上海医学, 2007, 30(3): 168-170
Yang Chen-min, Shen Yang, Li Jun-min, et al. Low-dose interleukin-2 maintenance therapy combined with chemotherapy in elderly patients with acute myeloid white Leukemia [J]. Shanghai Medicine, 2007, 30(3): 168-170
- [9] 林凤茹, 任金海, 静楠, 等. 全反式维甲酸、6-巯嘌呤、甲氨蝶呤联合维持治疗急性早幼粒细胞白血病[J]. 白血病、淋巴瘤, 2007, 16(6): 367-370
Lin Feng-ru, Ren Jin-hai, Jing Nan, et al. All-trans retinoic acid, 6-mercaptopurine, methotrexate maintenance treatment Treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. Leukemia lymphoma, 2007, 16(6): 367-370
- [10] 夏忠军. 无论诱导阶段是否曾使用过利妥昔单抗维持治疗均可改善复发%难治滤泡性淋巴瘤临床预后 III 期随机对照研究的评价 [J]. 循证医学, 2007, 7(1): 168-170
Xia Zhong-jun. Whether it had used induction phase of rituximab maintenance therapy may improve refractory follicular relapsed cream Pakistan tumor clinical outcomes of randomized controlled phase III study of the evaluation[J]. Evidence-based medicine, 2007, 7(1): 168-170
- [11] 王孟昭, 钟巍, 张力, 等. 吉非替尼单药维持治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(3): 221-224
Wang Meng-zhao, Zhong Wei, Zhang Li, et al. Gefitinib monotherapy in maintenance treatment of advanced non-small cell lung cancer, the efficacy and safety Analysis [J]. Chinese Journal of Cancer, 2008, 30(3): 221-224
- [12] De Placido S, Scambia G, Di Vagno G. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/ paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian TriMs in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(13): 4247-4249
- [13] 曹璋. 放射对肿瘤细胞增殖和促血管生成因子表达的影响 [J]. 广东医学院学报, 2005, 23(1): 81-83
Cao Zhang. Radiation on tumor cell proliferation and angiogenesis factor Expression[J]. Guangdong Medical College, 2005, 23(1): 81-83
- [14] B. Sorbe on Behalf of the Swedish-norwegian Ovarian Cancer Study Group. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: arandomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment [J]. Int J Gynecol Cancer, 2003, 13(3): 635-638
- [15] 陈鲁. 卵巢癌的巩固治疗[J]. 国外医学妇产科学分册, 2006, 33(2): 135-138
Chen Lu. The consolidation treatment of ovarian cancer [J]. International Journal of Obstetrics and Gynecology Volume, 2006, 33(2): 135-138

- [16] 孙韬, 姜敏, 左明焕. 中医药与中晚期肿瘤的姑息治疗 [J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(6): 351-354
Sun Tao, Jiang Min, Zuo Ming-huan. In medicine and palliative treatment of advanced cancer [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2004, 10 (6): 351-354
- [17] 吴瑾, 周红凤, 王翠华, 等. 乌苯美司对消化道癌症化疗患者生活质量及免疫功能影响的比较 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(29): 6299-6301
Wu Jin, Zhou Hong-feng, Wang Cui-hua, et al. Ubenimex cancer chemotherapy in patients with gastrointestinal and immune function affect the quality of life[J]. Comparison of effects of Chinese Clinical Rehabilitation, 2004, 8(29): 6299-6301
- [18] 李平, 都德治, 唐新生, 等. 乌苯美司对放射治疗的鼻咽癌患者宿主免疫机能的影响及辅助治疗作用[J]. 中国抗生素杂志, 1997, 22(1): 62-66
Li Ping, Du De-zhi, Tang Xin-sheng, et al. Ubenimex of radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma and host immune function of auxiliary [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 1997, 22(1): 62-66
- [19] 张涛. 抗独特型抗体免疫治疗卵巢癌[N]. 中国医学论坛报, 2006, 第1版
Zhang Tao. Anti-idiotypic antibody therapy of ovarian cancer [N]. China Medical Tribune, 2006, First edition

(上接第 5371 页)

- [6] Hirata K, Kume S, Araki S, et al. Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(1): 44-49
- [7] Pacheco B P, Crajoins R O, Couto G K, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats[J]. J Hypertens, 2011, 29(3): 520-528
- [8] Korner M, Stockli M, Waser B, et al. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting[J]. J Nucl Med, 2007, 48(5): 736-743
- [9] Bullock B P, Heller R S, Habener J F. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor[J]. Endocrinology, 1996, 137(7): 2968-2978
- [10] Schwark J R, Jansen H W, Lang H J, et al. S3226, a novel inhibitor of Na⁺/H⁺ exchanger subtype 3 in various cell types [J]. Pflugers Arch, 1998, 436(5): 797-800
- [11] Crajoins R O, Oricchio F T, Pessoa T D, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 301(2): F355-F363
- [12] Moreno C, Mistry M, Roman R J. Renal effects of glucagon-like peptide in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 434(3): 163-167
- [13] Girardi A C, Knauf F, Demuth H U, et al. Role of dipeptidyl peptidase IV in regulating activity of Na⁺/H⁺ exchanger isoform NHE3 in proximal tubule cells [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2004, 287(5): C1238-C1245
- [14] Girardi A C, Fukuda L E, Rossoni L V, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition downregulates Na⁺ - H⁺ exchanger NHE3 in rat renal proximal tubule [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 294 (2): F414-F422
- [15] Girardi A C, Degray B C, Nagy T, et al. Association of Na⁺ (+)-H⁺ exchanger isoform NHE3 and dipeptidyl peptidase IV in the renal proximal tubule[J]. J Biol Chem, 2001, 276(49): 46671-46677
- [16] Carraro-Lacroix L R, Malnic G, Girardi A C. Regulation of Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 by glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 in renal proximal tubule cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(6): F1647-F1655
- [17] Donowitz M, Li X. Regulatory binding partners and complexes of NHE3[J]. Physiol Rev, 2007, 87(3): 825-872
- [18] Nystrom T, Gutniak M K, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004, 287(6): E1209-E1215
- [19] Green B D, Hand K V, Dougan J E, et al. GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP [J]. Arch Biochem Biophys, 2008, 478(2): 136-142
- [20] Ban K, Noyan-Ashraf M H, Hoefer J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways[J]. Circulation, 2008, 117(18): 2340-2350
- [21] Barragan J M, Eng J, Rodriguez R, et al. Neural contribution to the effect of glucagon-like peptide-1- (7-36) amide on arterial blood pressure in rats[J]. Am J Physiol, 1999, 277(5 Pt 1): E784-E791
- [22] Ban K, Hui S, Drucker D J, et al. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies[J]. J Am Soc Hypertens, 2009, 3(4): 245-259
- [23] Laugero K D, Stonehouse A H, Guss S, et al. Exenatide improves hypertension in a rat model of the metabolic syndrome [J]. Metab Syndr Relat Disord, 2009, 7(4): 327-334
- [24] Bose A K, Mocanu M M, Carr R D, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury[J]. Diabetes, 2005, 54(1): 146-151