

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.22.018

紫杉醇联合表阿霉素新辅助化疗治疗三阴性乳腺癌的临床疗效评价及其对 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 的影响 *

杨海松¹ 毛大华^{1Δ} 张世泳¹ 周福林² 杨良权³

(1 贵州医科大学附属医院 乳腺外科 贵州 贵阳 550004;

2 贵阳市妇幼保健院 乳腺外科 贵州 贵阳 550003; 3 秦皇岛市妇幼保健院 乳腺外科 河北 秦皇岛 066000)

摘要 目的:研究紫杉醇联合表阿霉素新辅助化疗治疗三阴性乳腺癌的临床疗效及对 Ki-67、p53、P-糖蛋白(P-gp)和谷胱甘肽转移酶(GST- π)的影响。**方法:**选取 2010 年 6 月~2012 年 6 月我院收治的 84 例三阴乳腺癌患者,根据患者入院顺序分为观察组和对照组,42 例每组。对照组使用表阿霉素联合环磷酰胺完成化疗,观察组使用紫杉醇联合表阿霉素完成新辅助化疗。比较两组患者临床疗效,治疗前后 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 的表达情况。**结果:**治疗后,观察组总的缓解率显著高于对照组[76.19%(32/42)比 45.24%(19/42)]($P<0.05$)。化疗前,两组患者 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 阳性表达率比较无统计学意义($P>0.05$);化疗后,观察组患者的 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 阳性表达率较化疗前显著降低($P<0.05$),但对照组的 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 阳性表达率和化疗前相比无明显变化($P>0.05$),观察组的 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 阳性表达率显著低于对照组($P<0.05$)。观察组和对照组的不良反应率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论:**紫杉醇联合表阿霉素新辅助化疗治疗三阴性乳腺癌的疗效确切,其能有效降低 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 的表达。

关键词:紫杉醇;表阿霉素;三阴性乳腺癌

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)22-4281-04

Clinical Evaluation of Paclitaxel Combined with Epirubicin Neoadjuvant Chemotherapy in Treatment of Triple Negative Breast Cancer and Its Effect on Expressions of Ki-67, p53, P-gp and GST- π *

YANG Hai-song¹, MAO Da-hua^{1Δ}, ZHANG Shi-yong¹, ZHOU Fu-lin², YANG Liang-quan³

(1 Department of breast surgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang, 550004, China;

2 Department of breast surgery, Guiyang Maternal and Child Health-Care Hospital, Guizhou, Guiyang, 550003, China;

3 Department of breast surgery, Qinhuangdao maternal and child health care hospital, Hebei, Qinhuangdao, 066000, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the clinical efficacy of paclitaxel combined with epirubicin neoadjuvant chemotherapy in the treatment of triple negative breast cancer and the effect on the Ki-67, p53, P-glycoprotein (P-gp) and glutathione transferase (GST- π). **Methods:** 84 patients with triple - negative breast cancer admitted in our hospital from June 2010 to June 2012 were selected and divided into the observation group and the control group according to the order of admission. The control group was treated with epirubicin, and cyclophosphamide. The observation group was given paclitaxel neoadjuvant chemotherapy combined with epirubicin. The clinical efficacy, expressions of Ki-67, p53, P-gp and GST- π were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total remission rate of observation group was significantly higher than that of the control group [76.19%(32/42) vs 45.24%(19/42)] ($P<0.05$). Before chemotherapy, the positive expression rates of Ki-67, p53, P-gp and GST- π in the two groups showed no statistical difference($P>0.05$). After chemotherapy, the positive expression rates of Ki-67, p53, P-gp and GST- π in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$), but the positive expression rates of Ki-67, p53, P-gp and GST- π in the control group had no significant difference compared with those before chemotherapy ($P>0.05$). The positive expression rates of Ki-67, p53, P-gp and GST- π in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reaction rate between the observation group and the control group ($P>0.05$). **Conclusion:** Paclitaxel combined with Epirubicin neoadjuvant chemotherapy could effectively reduce the expression of Ki-67, p53, P-gp and GST- π in triple-negative breast cancer with exact clinical efficacy.

Key words: Paclitaxel; Epirubicin; Triple negative breast cancer

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

Article ID: 1673-6273(2017)22-4281-04

* 基金项目:贵州省科技厅基金项目(黔科合 J 字[2012]2057 号)

作者简介:杨海松(1974-),男,副主任医师,硕士生导师,研究方向:乳腺癌综合治疗,电话:0851-86770973

Δ 通讯作者:毛大华,男,副主任医师,研究方向:乳腺良恶性疾病的诊治及研究

(收稿日期:2017-01-25 接受日期:2017-02-22)

前言

三阴性乳腺癌主要是指人表皮生长因子受体 2(HER2)、孕激素受体(PR)、雌激素受体(ER)均呈现出不表达的乳腺癌,在全部乳腺癌中占 17~22%^[1]。相关研究显示三阴性乳腺癌有着较强的侵袭性,较差的预后,易远处转移、局部复发,死亡率较高^[2]。由于三阴性乳腺癌受到 HER2 和不表达性激素受体影响,难以从抗 HER2 的靶向治疗和内分泌治疗中获益,因此化疗在三阴性乳腺癌全身治疗中发挥着极其重要的作用^[3]。在治疗三阴性乳腺癌中,紫杉醇作为基础药物缓解效能较好^[4]。表阿霉素和阿霉素具有相似的作用,但相对于阿霉素而言,表阿霉素的毒性更低^[5]。为给临床在治疗三阴性乳腺癌中提供更多可借鉴之处,本研究就紫杉醇联合表阿霉素新辅助化疗用于三阴性乳腺癌的临床疗效进行评价及对 Ki-67、p53、P-糖蛋白(P-gp)和谷胱甘肽转移酶(GST- π)的影响进行探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2010 年 6 月~2012 年 6 月期间我院收治的 84 例三阴性乳腺癌患者。纳入标准:① 所有患者经免疫组化及穿刺活检细胞学检查被诊断为三阴性乳腺癌;② 临床资料完善者;③ 无其他恶性肿瘤病史;④ 肝肾功能及血常规检查均合格;⑤ 化疗前麦默通穿刺活检标本及术后大体标本均完成 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 检查。排除标准:① 炎性乳腺癌及复发性乳腺癌;② 远处转移者;③ 经 KPS 评分,预计生存期不足 3 个月;④ 依从性较差者。整个研究均在患者及其家属知情同意下完成,同时获得我院伦理委员会批准实施。根据患者入院顺序分为观察组和对照组,42 例每组。其中观察组中的年龄为 29~76 岁,平均(50.21 $\pm$ 6.23)岁;绝经者 28 例,未绝经者 16 例;临床分期:30 例 II 期,14 例 III 期;癌症类型:髓样癌 4 例,浸润性小叶癌 12 例,浸润性导管癌 28 例。对照组的年龄为 30~75 岁,平均(50.29 $\pm$ 6.31)岁;绝经者 25 例,未绝经者 19 例;临床分期:29 例 II 期,15 例 III 期;癌症类型:髓样癌 5 例,浸润性小叶癌 14 例,浸润性导管癌 25 例。两组患者年龄、绝经情况、临床分期等

临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组使用表阿霉素联合环磷酰胺(EC)方案治疗:在治疗的第 1 天静脉注射 100 mg/m² 的表阿霉素及 600 mg/m² 的环磷酰胺,每 14 天为 1 个治疗周期,需连续治疗 4-6 个周期。

观察组使用紫杉醇联合表阿霉素(EC 序贯 P)方案完成新辅助化疗。在治疗的第 1 天静脉注射 100 mg/m² 的表阿霉素及 600 mg/m² 的环磷酰胺,每 14 天为 1 个治疗周期,需连续治疗 4 个周期。随后序贯紫杉醇 80 mg/m²,第 1 天静脉注射,7 天为 1 个周期;共化疗 12 个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评价 根据实体肿瘤疗效评价标准对患者治疗后的临床疗效进行评价,所有目标病灶均消失则为完全缓解;基线病灶长径总和缩小程度 $\geq 30\%$ 则为部分缓解;尽管基线病灶长径总和有所增加但未达到疾病进展或基线病灶长径总和有所缩小但未达到完全缓解和部分缓解的目的则为稳定;基线病灶长径总和增加程度 $\geq 20\%$ 或有新的病灶出现则为疾病进展^[6]。总缓解率=完全缓解率+客观缓解率。

1.3.2 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 的表达 比较两组患者新辅助化疗前后 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 表达情况,我院病理科使用免疫组织化学 Envision 法完成化疗前后组织标本的检测,Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 抗体均来自于基因公司。Ki-67 阳性部位定位在细胞核中,P-gp 蛋白定位在细胞质和细胞膜中,出现棕黄色颗粒则为阳性反应,反之则为阴性反应;p53、GST- π 的细胞核呈现出清晰的棕色则为阳性,反之则为阴性。

1.4 统计学处理

本实验数据处理选择 spss11.5 软件包进行,计量资料用($\bar{x}\pm s$)来表示,采用 t 检验,计数资料用[n(%)]来表示,采取 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较

治疗后,观察组总的缓解率显著高于对照组[76.19%(32/42)比 45.24%(19/42)]($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的临床疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between two groups[n(%)]

Groups	Case	Complete response	Partial response	Stable disease	Progression disease	Total response
Observation group	42	19(45.24)	13(30.95)	7(16.67)	3(7.14)	32(76.19)*
Control group	42	13(30.95)	6(14.29)	14(33.33)	9(21.43)	19(45.24)

Note: compared with control group,* $P<0.05$.

2.2 两组化疗前后 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 表达情况的比较

化疗前,两组患者 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 阳性表达率比较无统计学意义($P>0.05$),化疗后,观察组患者的 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 阳性表达率较化疗前显著降低($P<0.05$),但对照组的 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 阳性表达率和化疗前相比无明显变化($P>0.05$),观察组的 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 阳性表达率显著低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者不良反应发生情况的比较

观察组在治疗期间共有 10 例患者伴有 II/III 级胃肠道反应,9 例患者出现 II/III 级血液学毒性,暂未发现 IV 级不良反应;在对照组中有 12 例患者伴有 II/III 级胃肠道反应,11 例患者出现 II/III 级血液学毒性,1 例患者未 IV 级血液学毒性。观察组和对照组的不良反应率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组化疗前后 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 表达情况的比较[例(%)]Table 2 Comparison of the expressions of Ki-67, p53, P-gp and GST- π before and after chemotherapy between two groups[n(%)]

Items	Observation group(n=42)		Control group(n=42)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Ki-67(+)	37(88.09)	29(69.05)*#	39(92.86)	38(90.48)
p53(+)	36(85.71)	26(61.90)*#	38(90.48)	35(83.33)
P_gp(+)	38(90.48)	24(57.14)*#	36(85.71)	34(80.95)
GST_ π (+)	35(83.33)	22(52.38)*#	37(88.09)	34(80.95)

Note: compared with before treatment, *P<0.05; compared with control group after treatment, P<0.05.

3 讨论

乳腺癌主要是在乳腺上皮组织中出现的一种恶性肿瘤,发病人群以女性为主,但也有极少数男性。关于乳腺癌的病因目前尚未得到明确,有研究者提出生活方式、遗传因素等均可能会导致乳腺癌发生^[7]。尽早发现和诊断是提高乳腺癌临床疗效的关键。当患者出现乳腺癌时可能会伴有乳晕异常、凹陷、糜烂、瘙痒、乳头溢液、乳房出现肿块等,甚至可能伴有淋巴结肿大。当前在治疗乳腺癌中主要有内分泌、化疗、放疗、手术、生物治疗及分子靶向治疗等^[8]。

三阴乳腺癌作为乳腺癌中的一种,主要是因为相关的人表皮生长因子受体、孕激素受体、雌激素受体的不表达而导致的一种乳腺癌,在乳腺癌发病率中占 20%左右^[9]。正是因为雌激素受体的不表达,患者难以通过抗 HER2 及内分泌完成靶向治疗。近年来,在治疗三阴乳腺癌中,新辅助化疗已逐渐成为主要的治疗方法^[10]。新辅助化疗主要是经过术前化疗,缩小肿瘤病灶,降低肿瘤分期,让难以进行手术治疗的患者有望完成手术治疗,得到治愈的机会,进而提高手术根治率,使患者生存率有所提高^[11,12]。同时,术前经新辅助化疗能对肿瘤在化疗药物方面的敏感性程度做出预先评估,给术后辅助化疗提供了可参考的化疗方案。

和其他化疗方案相比,包括紫杉类和蒽环类的化疗的药物应用在新辅助化疗方案中更能提高三阴乳腺癌患者的临床疗效,减少术后复发转移的风险性^[13]。表阿霉素和阿霉素具有相似的作用,然而相对于阿霉素,其毒性更低,因此表阿霉素在临床中的应用更多^[14]。相关研究者通过回顾性分析发现,在新辅助化疗方案中经表柔比星联合紫杉醇治疗三阴乳腺癌,患者能获得完全缓解^[15]。也有研究在新辅助化疗方案中经表阿霉素联合多西紫杉醇治疗三阴乳腺癌患者,发现患者可获得较高的临床缓解率和病例完全缓解率^[16]。本研究结果显示,通过对三阴乳腺癌患者分别予以紫杉醇联合表阿霉素方案以及表阿霉素联合环磷酰胺方案后,发现患者经紫三醇联合表阿霉素新辅助化疗方案能取得更高的临床疗效。

新辅助化疗能降低乳腺癌的分期,提高无病生存率,消除全身微转移灶,增加保乳的可能性,减少手术范围,降低耐药细胞出现的可能性等,已在三阴性乳腺癌中得到逐渐推广与应用^[17,18]。在乳腺癌患者中,Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 的表达状态对于生物治疗、化疗等方案的选取以及疗效的预测具有重要作用。Ki-67 在细胞周期的 M、G2、S、G1 期中均存在表达,在检测

肿瘤增殖活性中属于较为可靠的一种指标,能对肿瘤细胞的增殖速率做出确切反映,若 Ki-67 呈现出表达阳性则提示患者的预后较差^[19]。p53 基因在肿瘤抑制基因中属于较为重要的一种,主要分为突变型和野生型,突变型 p53 基因能抑制肿瘤细胞凋亡,野生型 p53 基因能促进细胞凋亡,在众多肿瘤中均存在不同程度上的 p53 基因突变,p53 阳性肿瘤具有较强的侵袭性,并且和乳腺淋巴结转移具有相关性。乳腺癌的多药耐药产生和 P-gp、GST- π 表达存在密切关联性,P-gp 属于能量依赖性“药泵”,定位在细胞膜中,P-gp 高表达会导致肿瘤对几种亲脂性药物耐受,尤其是生物碱具有高度耐受性^[20]。本研究结果显示,三阴乳腺癌患者经紫杉醇联合表阿霉素新辅助化疗后,Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 的阳性表达率显著降低,而通过表阿霉素联合环磷酰胺方案化疗后的患者,其 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 的阳性表达率几乎无变化,提示紫杉醇联合阿霉素新辅助化疗更能有效改善患者临床症状。

总之,紫杉醇联合表阿霉素新辅助化疗用于三阴性乳腺癌中,能有效降低 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 阳性表达率,临床疗效良好。

参考文献(References)

- [1] Ma H, Ursin G, Xu X, et al. Reproductive factors and the risk of triple-negative breast cancer in white women and African-American women: a pooled analysis[J]. Breast Cancer Res, 2017, 19(1): 6
- [2] Liu Y, Zhang Y, Li Q, et al. MiRNAs Predict the Prognosis of Patients with Triple Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170088
- [3] Yang L, Feng Y, Qi P, et al. Mechanism of serum miR-21 in the pathogenesis of familial and triple negative breast cancer [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30(4): 1041-1045
- [4] Vitali F, Cohen LD, Demartini A, et al. Correction: A Network-Based Data Integration Approach to Support Drug Repurposing and Multi-Target Therapies in Triple Negative Breast Cancer [J]. PLoS One, 2017,12(1): e0170363
- [5] Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, et al. New response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy [J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195: W221-W228
- [6] Zhang W, Xu GX, Li JJ, et al. Expression of PD-1/PD-L1 in triple-negative breast carcinoma and its significance [J]. Chinese Journal of Pathology, 2017, 46(1): 20-24

- [7] Elidrisi Errahhali M, Elidrisi Errahhali M. First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases [J]. BMC Womens Health, 2017, 17(1): 3
- [8] Ye LL. Professor I. Craig Henderson: triple negative breast cancer is most chemo-sensitive of all subtypes of cancer [J]. Chin Clin Oncol, 2016, 5(6): 84
- [9] Hsu HC, Liu LC, Wang HY, et al. Stromal Fibroblasts from the Interface Zone of Triple Negative Breast Carcinomas Induced Epithelial-Mesenchymal Transition and its Inhibition by Emodin[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0164661
- [10] Zhang Chong-jian, Qin Li, Wang Lu, et al. Effects and prognostic factors of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2016, 36(3): 636-637
- [11] Wright N, Xia J, Cantuaria G, et al. Distinctions in Breast Tumor Recurrence Patterns Post-Therapy among Racially Distinct Populations[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170095
- [12] Li ML, Dong Y, Luan SL, et al. Changes of expression of estrogen and progesterone receptors, human epithelial growth factor receptor 2 and Ki-67 after neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30(4): 1059-1065
- [13] Sivasanker M, Sistla SC, Manwar SA, et al. Clinical and pathologic response following taxane based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients in a tertiary care centre in India[J]. Indian J Cancer, 2016, 53(2): 220-225
- [14] Makhoul I, Todorova VK, Siegel ER, et al. Germline Genetic Variants in TEK, ANGPT1, ANGPT2, MMP9, FGF2 and VEGFA Are Associated with Pathologic Complete Response to Bevacizumab in Breast Cancer Patients[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0168550
- [15] Ilgun S, Sarsenov D, Erdogan Z, et al. Receptor discordance rate and its effects on survival in primary and recurrent breast cancer patients [J]. J BUON, 2016, 21(6): 1425-1432
- [16] Li W, Arasu V, Newitt DC, et al. Effect of MR Imaging Contrast Thresholds on Prediction of Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer Subtypes: A Subgroup Analysis of the ACRIN 6657/I-SPY 1 TRIAL[J]. Tomography, 2016, 2(4): 378-387
- [17] Shin GW, Park YM, Yoon HK, et al. Increased Malignant Microcalcifications after Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Breast Cancer[J]. J Breast Cancer, 2016, 19(4): 459-464
- [18] Chang JH, Jeon W, Kim K, et al. Prognostic Significance of Inner Quadrant Involvement in Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy[J]. J Breast Cancer, 2016, 19(4): 394-401
- [19] Lee C, Park S, Kim JH, et al. Expression of T-Lymphocyte Markers in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer[J]. J Breast Cancer, 2016, 19(4): 385-393
- [20] Wu J, Gong G, Cui Y, et al. TU-D-207B-05: Intra-Tumor Partitioning and Texture Analysis of DCE-MRI Identifies Relevant Tumor Subregions to Predict Early Pathological Response of Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy[J]. Med Phys, 2016, 43(6): 3751

(上接第 4216 页)

- [13] 沈宁, 葛鹏玲, 代巧妹. 通天草提取物对阿尔茨海默氏病转基因小鼠认知功能的改善作用[J]. 中医药学报, 2015, (2): 55-58
Shen Ning, Ge Peng-ling, Dai Qiao-mei. Effects of Extracts from Waternut Culm on the Cognitive Function of Alzheimer's Disease Transgenic Mice[J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2015, (2): 55-58
- [14] 李林, 孙超, 郭家, 等. 通天草提取物对大鼠肝纤维化的影响和机制[J]. 中国老年学, 2016, 36(7): 1537-1539
Li Lin, Sun Chao, Guo Jia, et al. Effect of Aqueous extract from Waternut herb on liver fibrosis rats and its mechanism [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2016, 36(7): 1537-1539
- [15] 贾博宇, 刘旭, 孔令超, 等. 通天草提取物对大鼠局灶性脑缺血模型的影响[J]. 中医药学报, 2012, 40(3): 41-43
Jia Bo-yu, Liu Xu, Kong Ling-chao, et al. Effect of Extracts from Waternut Herb on MCAO Rats [J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2012, 40(3): 41-43
- [16] 魏铁花, 李宝龙, 刘旭, 等. 通天草提取物对拟阿尔茨海默氏病模型大鼠学习记忆能力及其海马区组织相关蛋白表达的影响[J]. 吉林中医药, 2013, 33(2): 179-181
Wei Tie-hua, Li Bao-long, Liu Xu, et al. Effect of waternut herb extract on the expression of the Alzheimer's disease model rats learning and memory ability and hippocampus related protein[J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 33(2): 179-181
- [17] Hye Y K, Hyunjin Y K, Jin H Y, et al. Taurine in drinking water recovers learning and memory in the adult APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2014, 4(7): 7467
- [18] Chu H, Zhang A, Han Y, et al. Metabolomics approach to explore the effects of Kai-Xin-San on Alzheimer's disease using UPLC/ESI-Q-TOF mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography B, 2016, 1015-1016: 50-61
- [19] 初航, 卢盛文, 孔玲, 等. 基于中医方证代谢组学的开心散干预老年痴呆症大鼠的效应物质动态分析 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2016, 18(10): 1653-1669
Chu Hang, Lu Sheng-wen, Kong ling, et al. Dynamic Analysis of the Effects of Pharmacodynamic Constituents of Kai Xin San on Alzheimer's Disease Rats Based on Chinmedomics[J]. World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2016, 18(10): 1653-1669
- [20] Omura Y, Lu D, Jones MK, et al. Early Detection of Autism (ASD) by a Non-invasive Quick Measurement of Markedly Reduced Acetylcholine & DHEA and Increased β -Amyloid (1-42), Asbestos (Chrysotile), Titanium Dioxide, Al, Hg & often Coexisting Virus Infections (CMV, HPV 16 and 18), Bacterial Infections etc. in the Brain and Corresponding Safe/Individualized Effective Treatment [J]. Acupunct Electrother Res, 2015, 40(3): 157-187