

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.11.026

## 脾多肽联合化疗对乳腺癌患者 T 淋巴细胞亚群、生活质量及血清肿瘤标志物的影响 \*

潘 彬<sup>1</sup> 马秀芬<sup>1</sup> 王燕侠<sup>2</sup> 独小燕<sup>1</sup> 隆建萍<sup>1</sup> 毛红岩<sup>1Δ</sup>

(1 甘肃省妇幼保健院乳腺一科 甘肃 兰州 730050; 2 甘肃省妇幼保健院医学遗传中心 甘肃 兰州 730050)

**摘要 目的:**探讨脾多肽联合化疗治疗乳腺癌患者的临床疗效。**方法:**选取我院于 2015 年 2 月~2019 年 2 月期间收治的 93 例乳腺癌患者,根据乱数表法将患者分为研究组(n=47,脾多肽联合化疗)、对照组(n=46,常规化疗),比较两组临床疗效、T 淋巴细胞亚群、生活质量、血清肿瘤标志物、不良反应。**结果:**研究组治疗 4 个周期后的临床总有效率为 78.72%(37/47),显著高于对照组的 56.52%(26/46)( $P<0.05$ )。研究组治疗 4 个周期后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 以及情感功能、躯体功能、总体健康、精神状态评分高于对照组,CD8<sup>+</sup> 则低于对照组( $P<0.05$ )。研究组治疗 4 个周期后血清糖类抗原 153(CA153)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)、组织多肽特异性抗原(TPS)水平低于对照组( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较无差异( $P>0.05$ )。**结论:**脾多肽联合化疗治疗乳腺癌患者的疗效显著,可有效改善其 T 淋巴细胞亚群、生活质量及血清肿瘤标志物水平,用药安全性较好。

**关键词:**脾多肽;化疗;乳腺癌;T 淋巴细胞亚群;生活质量;肿瘤标志物

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)11-2122-04

## Effects of Splenic Polypeptide Combined with Chemotherapy on T Lymphocyte Subsets, Quality of Life and Serum Tumor Markers in Patients with Breast Cancer\*

PAN Bin<sup>1</sup>, MA Xiu-fen<sup>1</sup>, WANG Yan-xia<sup>2</sup>, DU Xiao-yan<sup>1</sup>, LONG Jian-ping<sup>1</sup>, MAO Hong-yan<sup>1Δ</sup>

(1 The First Department of Galactophore, Gansu Provincial Maternity and Child-care Hospital, Lanzhou, Gansu, 730050, China;

2 Medical Heredity Research Center, Gansu Provincial Maternity and Child-care Hospital, Lanzhou, Gansu, 730050, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effects of splenic polypeptide combined with chemotherapy on T lymphocyte subsets, quality of life and serum tumor markers in patients with breast cancer. **Methods:** 93 patients with breast cancer who were admitted to our hospital from February 2015 to February 2019 were selected, and they were divided into study group (n=47, spleen polypeptide combined chemotherapy) and control group (n=46, routine chemotherapy) according to random number table method. The clinical efficacy, T lymphocyte subsets, quality of life, serum tumor markers and adverse reactions were compared between two groups. **Results:** The total effective rate of the study group was 78.72% (37/47) at 4 cycles after treatment, which was significantly higher than that of the control group 56.52% (26/46)( $P<0.05$ ). At 4 cycles after treatment, the levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, the scores of emotional function, physical function, general health and mental state in the study group were higher than those in the control group, while the levels of CD8<sup>+</sup> in the study group was lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). The levels of serum Carbohydrate antigen 153 (CA153), tumor specific growth factor (TSGF), tissue polypeptide specific antigen (TPS) in the study group were lower than those in the control group at 4 cycles after treatment ( $P<0.05$ ). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Spleen polypeptide combined with chemotherapy is effective in the treatment of breast cancer. It can effectively improve T lymphocyte subsets, quality of life and serum tumor markers. It has good safety.

**Key words:** Spleen polypeptide; Chemotherapy; Breast cancer; T lymphocyte subsets; Quality of life; Tumor markers

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

**Article ID:** 1673-6273(2020)11-2122-04

### 前言

乳腺癌是女性中常见的恶性肿瘤之一,当乳腺上皮细胞、导管上皮细胞遭受致癌因子的侵袭时,可引起基因突变,导致

细胞增生失控,细胞形态、功能发生变异<sup>[1-3]</sup>。乳腺癌是全球发病率第二的恶性肿瘤,仅次于肺癌,据相关机构发布的全球肿瘤流行病学统计数据显示<sup>[4]</sup>:全球每年新增乳腺癌确诊病例达 167 万例,其中约有 30%的患者因此而死亡。手术治疗、放化疗是乳

\* 基金项目:甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY20161021)

作者简介:潘彬(1984-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:乳腺肿瘤,E-mail: sfymhy@163.com

Δ 通讯作者:毛红岩(1965-),女,硕士研究生,主任医师,研究方向:乳腺肿瘤,E-mail: Sfymaohy@163.com

(收稿日期:2019-10-05 接受日期:2019-10-30)

腺癌的主要治疗方法,其中手术治疗是乳腺癌患者延长生存期的基础,而化疗作为乳腺癌治疗的重要手段,不论是术后辅助,还是晚期乳腺癌的新辅助治疗,均有不可替代的作用<sup>[56]</sup>。然而,化疗虽可在一定程度上改善患者预后,但由于化疗药物对肿瘤细胞缺乏足够的选择性,可对机体正常细胞造成伤害,降低患者免疫功能,增加病灶转移、复发风险<sup>[78]</sup>。脾多肽提取自小牛脾脏,包含有多肽、核酸、氨基酸、总糖等成分,可纠正免疫紊乱<sup>[9]</sup>。本研究通过对甘肃省妇幼保健院收治的 47 例乳腺癌患者给予脾多肽联合化疗治疗,疗效确切。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 基线资料

选取 2015 年 2 月~2019 年 2 月我院接收的 93 例乳腺癌患者,本研究经我院伦理委员会审核通过。纳入标准:(1)诊断标准参考《中国常见恶性肿瘤诊断规范》<sup>[10]</sup>,并经影像学检查、实验室检查等判定为乳腺癌;(2)卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS) > 70 分,生存期 ≥ 5 年;(3)同意术后化疗,无化疗禁忌症;(4)均为初治患者,可配合完成本次研究者;(5)临床分期 III~IV 期者;(6)患者知情本研究并签署了同意书。排除标准:(1)对本次研究药物存在禁忌症者;(2)合并严重感染、内分泌疾病、自身免疫缺陷者;(3)未能完成本次研究,中途退出治疗者;(4)合并癫痫等脑侵犯者、其他恶性肿瘤、精神病患者;(5)合并糖尿病、高血压等基础性疾病者。按照乱数表法将患者分为对照组(n=46)和研究组(n=47),其中对照组年龄 34~61 岁,平均(49.38±4.71)岁;体质量指数 20.8~25.6 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.16±0.93)kg/m<sup>2</sup>;病理类型:管状癌 12 例,髓样癌 18 例,浸润性小叶癌 16 例;临床分期:III 期 25 例,IV 期 21 例。研究组年龄 35~63 岁,平均(49.52±5.34)岁;体质量指数 21.3~26.2 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.28±0.88)kg/m<sup>2</sup>;病理类型:管状癌 14 例,髓样癌 20 例,浸润性小叶癌 13 例;临床分期:III 期 26 例,IV 期 21 例。两组基线资料对比无差异( $P>0.05$ ),具有均衡可比性。

### 1.2 治疗方法

对照组给予 TAC 方案进行化疗,具体如下:注射用盐酸多柔比星(山西普德药业有限公司,国药准字 H14023143,规格:10 mg)65 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,d1;环磷酰胺注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20023036,规格:0.8g)500 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,d1;紫杉醇注射液(国药准字 H20057404,辰欣药业股份有限公司,规格:5 mL:30 mg)75 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,d1,21d

为 1 个周期。化疗期间给予粒细胞集落刺激因子、地塞米松 4 mg 等支持治疗。研究组在对照组的基础上联合脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司,国药准字 H22026499,规格:5 mL),采用 0.9%的氯化钠溶液(500 mL)溶解脾多肽注射液(10 mL),静脉滴注,1 次/d,化疗周期的第 1~14 d 给药。治疗 4 个周期。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 临床疗效** 疗效判定标准参考世界卫生组织制定的实体瘤疗效评判标准。瘤体直径缩小 ≥ 70%,且持续 1 个月以上(完全缓解);瘤体直径缩小 40%~69%,且持续 1 个月以上(部分缓解);瘤体直径缩小 < 39%或瘤体直径未见明显变化(疾病稳定);瘤体直径增大或见新病灶(疾病进展)<sup>[11]</sup>。总有效率 = 部分缓解率 + 完全缓解率。

**1.3.2 T 淋巴细胞亚群、血清肿瘤标志物检测** 于治疗前、治疗 4 个周期后抽取所有患者清晨空腹静脉血 6 mL,使用美国贝克曼公司生产的离心机,以离心半径 15 cm,经 4300 r/min 离心 12 min,分离上清液,置于 -30℃ 冰箱中待测。采用美国 Coulter 公司生产的 EPICS-XL 型流式细胞仪分析 T 淋巴细胞亚群:CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 比例,同时计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>;采用免疫化学发光法检测糖类抗原 153 (Carbohydrate antigen 153, CA153)、肿瘤特异性生长因子(Tumor-specific growth factor, TSGF)、组织多肽特异性抗原(Tissue polypeptide specific antigen, TPS)水平,严格遵守试剂盒(购自上海晶都生物技术有限公司)说明书进行操作。

**1.3.3 安全性评价** 记录两组治疗期间不良反应发生情况。

**1.3.4 生活质量** 于治疗前、治疗 4 个周期后采用简易生活质量量表(36-item short-form health survey, SF-36)<sup>[12]</sup>评估两组生活质量,从情感功能、精神状态、躯体功能及总体健康进行评价,分数越高,生活质量越好。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 进行数据分析。计数资料以率(%)描述,两组比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法分析。以均值±标准差表示计量资料,行 t 检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效比较

治疗 4 个周期后研究组临床总有效率为 78.72%(37/47),显著高于对照组的 56.52%(26/46)( $P<0.05$ );详见表 1。

表 1 临床疗效比较例(%)

Table 1 Comparison of clinical effects n(%)

| Groups              | Complete remission | Partial remission | Disease stability | Disease progression | Total effective rate |
|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| Control group(n=46) | 9(19.57)           | 17(36.96)         | 12(26.09)         | 8(17.39)            | 26(56.52)            |
| Study group(n=47)   | 14(29.79)          | 23(48.94)         | 7(14.89)          | 3(6.38)             | 37(78.72)            |
| $\chi^2$            |                    |                   | -                 |                     | 2.244                |
| P                   |                    |                   | -                 |                     | 0.022                |

### 2.2 T 淋巴细胞亚群比较

两组治疗前 CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比较无差异( $P>0.05$ );两组治疗 4 个周期后 CD8<sup>+</sup> 升高,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、

CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均降低( $P<0.05$ );研究组治疗 4 个周期后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于对照组,CD8<sup>+</sup> 则较对照组降低( $P<0.05$ );详见表 2。

表 2 T 淋巴细胞亚群比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of T lymphocyte subsets( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups               | CD3 <sup>+</sup> (%) |                          | CD4 <sup>+</sup> (%) |                          | CD8 <sup>+</sup> (%) |                          | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> |                          |
|----------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
|                      | Before treatment     | 4 cycles after treatment | Before treatment     | 4 cycles after treatment | Before treatment     | 4 cycles after treatment | Before treatment                   | 4 cycles after treatment |
| Control group (n=46) | 58.71± 6.52          | 43.72± 8.69 <sup>a</sup> | 32.84± 6.68          | 22.79± 6.57 <sup>a</sup> | 22.14± 6.38          | 28.67± 5.33 <sup>a</sup> | 1.48± 0.26                         | 0.79± 0.18 <sup>a</sup>  |
| Study group (n=47)   | 58.64± 7.40          | 52.73± 7.71 <sup>a</sup> | 33.08± 7.64          | 26.06± 7.52 <sup>a</sup> | 22.17± 5.41          | 25.28± 5.27 <sup>a</sup> | 1.49± 0.31                         | 1.03± 0.17 <sup>a</sup>  |
| t                    | 0.048                | 5.292                    | 0.161                | 2.231                    | 0.024                | 3.084                    | 0.168                              | 6.612                    |
| P                    | 0.962                | 0.000                    | 0.872                | 0.028                    | 0.981                | 0.003                    | 0.867                              | 0.000                    |

Note: Compared with before treatment, <sup>a</sup>P<0.05.

2.3 血清肿瘤标志物比较 (P>0.05); 两组治疗 4 个周期后血清 CA153、TSGF、TPS 水平  
治疗前两组血清 CA153、TPS、TSGF 水平比较无差异 均下降,且研究组低于对照组(P<0.05);详见表 3。

表 3 血清肿瘤标志物比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Comparison of serum tumor markers( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups               | CA153(U/L)       |                          | TSGF(U/L)        |                          | TPS(U/L)         |                           |
|----------------------|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|---------------------------|
|                      | Before treatment | 4 cycles after treatment | Before treatment | 4 cycles after treatment | Before treatment | 4 cycles after treatment  |
| Control group (n=46) | 37.81± 3.28      | 28.87± 4.34 <sup>a</sup> | 91.25± 5.24      | 72.37± 9.32 <sup>a</sup> | 121.40± 9.26     | 85.15± 11.29 <sup>a</sup> |
| Study group (n=47)   | 37.79± 3.53      | 20.72± 3.63 <sup>a</sup> | 91.47± 6.28      | 44.28± 8.46 <sup>a</sup> | 120.96± 11.24    | 53.41± 8.32 <sup>a</sup>  |
| t                    | 0.028            | 9.832                    | 0.183            | 15.225                   | 0.206            | 15.457                    |
| P                    | 0.977            | 0.000                    | 0.855            | 0.000                    | 0.837            | 0.000                     |

Note: Compared with before treatment, <sup>a</sup>P<0.05.

2.4 生活质量比较 比较无差异(P>0.05);两组治疗 4 个周期后上述评分均升高,  
两组治疗前情感功能、躯体功能、总体健康、精神状态评分 且研究组高于对照组(P<0.05);详见表 4。

表 4 生活质量比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)  
Table 4 Comparison of quality of life( $\bar{x} \pm s$ , scores)

| Groups               | Emotional function |                           | Physical function |                          | General health   |                          | Mental state     |                          |
|----------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
|                      | Before treatment   | 4 cycles after treatment  | Before treatment  | 4 cycles after treatment | Before treatment | 4 cycles after treatment | Before treatment | 4 cycles after treatment |
| Control group (n=46) | 56.87± 10.48       | 65.42± 11.49 <sup>a</sup> | 49.34± 8.67       | 62.56± 5.13 <sup>a</sup> | 52.54± 7.62      | 63.42± 9.53 <sup>a</sup> | 54.64± 7.84      | 62.20± 9.25 <sup>a</sup> |
| Study group (n=47)   | 57.14± 8.57        | 78.63± 9.38 <sup>a</sup>  | 49.09± 7.53       | 71.21± 9.07 <sup>a</sup> | 52.38± 8.92      | 74.45± 7.50 <sup>a</sup> | 55.22± 8.62      | 77.12± 8.11 <sup>a</sup> |
| t                    | 0.136              | 6.079                     | 0.149             | 5.644                    | 0.093            | 6.210                    | 0.399            | 8.276                    |
| P                    | 0.892              | 0.000                     | 0.882             | 0.000                    | 0.926            | 0.000                    | 0.735            | 0.000                    |

Note: Compared with before treatment, <sup>a</sup>P<0.05.

## 2.5 不良反应比较

治疗期间, 对照组出现 4 例恶心呕吐、1 例白细胞减少、4 例神经毒性、2 例骨髓抑制、1 例肝功能异常, 不良反应发生率为 26.09%(12/46); 研究组出现 4 例恶心呕吐、3 例白细胞减少、4 例神经毒性、3 例骨髓抑制、2 例肝功能异常, 不良反应发生率为 34.04%(16/47), 两组不良反应发生率比较无差异( $\chi^2=0.699, P=0.403$ )。

## 3 讨论

乳腺癌的发生与未婚育、月经初潮早、口服避孕药、乳腺癌家族史等因素息息相关, 随着我国人们生活结构的改变, 上述因素均有不同程度的改变, 导致乳腺癌的发病率逐年递增<sup>[12-14]</sup>。据以往两次全国死因调查研究结果显示<sup>[15]</sup>: 年轻妇女因乳腺癌死亡的病例呈增长趋势, 同时, 人口老龄化的加剧也促进了乳

腺癌死亡率的提升。现临床有关乳腺癌的治疗策略主要倾向于综合、个体化以及精准方向,而化疗仍是整个治疗的重要组成部分。TAC 方案是乳腺癌患者常用的新辅助化疗方案,可缩小瘤体体积、杀灭肿瘤细胞及降低肿瘤分级<sup>[16-18]</sup>,但其化疗药物依旧无法避免对正常组织细胞的伤害,这其中也包括骨髓造血细胞,骨髓造血细胞的损伤可直接影响白细胞的产生,最终抑制机体免疫功能<sup>[19-21]</sup>。因此,如何提早干预以减少化疗的副作用,改善患者耐受状态一直是临床化疗的研究热点。脾多肽是具有免疫调节作用的生物制剂,同时还可刺激骨髓细胞增殖、改善机体造血功能、增加白细胞数目,已广泛应用于再生性障碍贫血<sup>[22]</sup>、白血病<sup>[23]</sup>等疾病的治疗当中。

本次研究结果中,研究组治疗后的生活质量改善情况、临床总有效率均优于对照组,可见乳腺癌在化疗的基础上结合脾多肽,可进一步优化临床疗效,改善患者生活质量。紫杉醇可使微管聚合,提高其稳定性,有效抑制肿瘤细胞分裂、增殖<sup>[24]</sup>;多柔比星可抑制核糖核酸(Ribonucleic Acid, RNA)和脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic Acid, DNA)的合成,对 RNA 的抑制作用最强,抗癌谱较广<sup>[25]</sup>;环磷酰胺可与 DNA 发生交叉联结,抑制 DNA 的合成,也可干扰 RNA 的功能<sup>[26]</sup>。脾多肽注射液中成分多肽、氨基酸等可使机体免疫功能增强,此外,既往研究还证实其可通过抑制细胞内糖酵解的方式来减少肿瘤的能量来源,阻碍细胞周期的进行<sup>[27,28]</sup>。脾多肽联合化疗进一步提升治疗效果,调动患者后续治疗积极性,进而改善其生活质量。

T 细胞亚群可反映机体免疫水平,其中 CD3<sup>+</sup> 标志成熟 T 细胞,其含量减少提示机体免疫水平下降;CD4<sup>+</sup> 是免疫调节的中心,CD8<sup>+</sup> 是真正的效应细胞,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 的比值失衡,预示着患者存在免疫抑制。本研究中两组患者免疫功能均受到抑制,但研究组免疫抑制程度更轻。这可能是因为脾多肽注射液的成分可使 T 淋巴细胞成熟加快,活化未致敏淋巴细胞,激活自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)细胞活性,并有效调控淋巴细胞、巨噬细胞,促进骨髓细胞增长,纠正免疫紊乱,产生大量白细胞,减轻机体免疫抑制<sup>[29]</sup>。此外,本研究结果还显示研究组血清肿瘤标志物水平改善效果更佳,其中 CA153、TSGF、TPS 均是临床评估乳腺癌的常用标志物,其改善效果更佳原因可能与脾多肽注射液可通过抗肿瘤免疫来杀伤乳腺癌细胞有关。另两组不良反应发生率比较无差异,提示乳腺癌患者经脾多肽联合化疗治疗后,安全性较好,这与王根进等人<sup>[30]</sup>研究基本一致。

综上所述,乳腺癌患者经脾多肽联合化疗治疗后,可有效改善其 T 淋巴细胞亚群、生活质量及血清肿瘤标志物水平,且不增加不良反应,疗效显著,临床应用价值较高。

#### 参考文献(References)

- [1] Costa TDF, Zhuang T, Lorent J, et al. PAK4 suppresses RELB to prevent senescence-like growth arrest in breast cancer [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3589
- [2] Yu Z, Song YB, Cui Y, et al. Effects of AIF-1 inflammatory factors on the regulation of Proliferation of breast cancer cells [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(4): 1085-1095
- [3] Yoon KH, Park S, Kim JY, et al. Is the frozen section examination for sentinel lymph node necessary in early breast cancer patients? [J]. Ann Surg Treat Res, 2019, 97(2): 49-57
- [4] 刘丽媛. 女性乳腺癌危险因素及风险评估模型的流行病学研究[D]. 山东大学, 2015
- [5] Chen Y, Hao Y, Huang Y, et al. An Injectable, Near-Infrared Light-Responsive Click Cross-Linked Azobenzene Hydrogel for Breast Cancer Chemotherapy [J]. J Biomed Nanotechnol, 2019, 15(9): 1923-1936
- [6] Xu AJ, DeSelm CJ, Ho AY, et al. Overall Survival of Breast Cancer Patients With Locoregional Failures Involving Internal Mammary Nodes [J]. Adv Radiat Oncol, 2019, 4(3): 447-452
- [7] Zhang Z, Zhang X, Chen S, et al. Taxane-based chemotherapy and risk of breast cancer-related lymphedema: Protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(30): e16563
- [8] Zhang C, Shi D, Yang P. BNP as a potential biomarker for cardiac damage of breast cancer after radiotherapy: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(29): e16507
- [9] 王丹丹, 陈伟贤, 夏文晋, 等. 脾多肽联合化疗治疗乳腺癌的临床疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(3): 93-96
- [10] 中华人民共和国卫生部. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991: 198
- [11] 张娟, 孙洁, 欧阳涛, 等. 乳腺癌易感基因 1 和乳腺癌易感基因 2 阴性家族性乳腺癌患者的临床病理特征及与新辅助化疗疗效的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(3): 185-189
- [12] 赵杨, 李昉璇, 郭丰丽, 等. 乳腺癌患者 IDO 表达及活性与新辅助化疗疗效的相关性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(6): 291-296
- [13] 刘军, 曹苏生, 王伟, 等. 不同手术方式联合新辅助化疗治疗乳腺癌患者的临床疗效对比 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(24): 4751-4754
- [14] 陈磊. 化疗期间超声弹性成像指标对预测乳腺癌新辅助化疗疗效的评估模型及其效能[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(12): 2035-2038
- [15] 赵军. 乳腺癌腋窝淋巴结清扫术中保留胸前、肋间臂神经的临床研究[D]. 郑州大学, 2014
- [16] Teepen JC, Kremer LC, van der Heiden-van der Loo M, et al. Clinical characteristics and survival patterns of subsequent sarcoma, breast cancer, and melanoma after childhood cancer in the DCOG-LATER cohort [J]. Cancer Causes Control, 2019, 30(9): 909-922
- [17] Quyyumi FF, Wright JD, Accordini MK, et al. Factors Associated with Multidisciplinary Consultations in Patients with Early Stage Breast Cancer [J]. Cancer Invest, 2019, 37(6): 233-241
- [18] Seow YH, Wong RX, Lim JHC, et al. Validation of a Risk Score Incorporating Tumor Characteristics into the American Joint Committee on Cancer Anatomic Stage for Breast Cancer [J]. J Breast Cancer, 2019, 22(2): 260-273
- [19] Gao J, Deng F, Jia W. Inhibition of Indoleamine 2,3-Dioxygenase Enhances the Therapeutic Efficacy of Immunogenic Chemotherapeutics in Breast Cancer [J]. J Breast Cancer, 2019, 22(2): 196-209
- [20] Jun W, Cong W, Xianxin X, et al. Meta-Analysis of Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced MRI for the Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer [J]. Am Surg, 2019, 85(6): 645-653
- [21] Cai G, Cao L, Kirova YM, et al. Prospective results of concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel as salvage therapy for unresectable locoregionally recurrent breast cancer [J]. Radiat Oncol, 2019, 14(1): 115

- [12] 王慕逖. 儿科学第4版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 248
- [13] 谢朝云, 蒙桂鸾, 熊芸, 等. 新生儿重症监护病房中重症肺炎多种菌感染相关因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(4): 260-263
- [14] 陈建东. 黄芪注射液联合亚胺培南西司他丁钠对老年重症感染的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(35): 70-73
- [15] Jonnalagadda S, Rodriguez O, Estrella B, et al. Etiology of severe pneumonia in Ecuadorian children [J]. PLoS One, 2017, 12 (2): e0171687
- [16] Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, et al. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations[J]. Drugs, 2018, 78(1): 65-98
- [17] Chaari A, Pham T, Mnif B, et al. Colistin-tigecycline versus colistin-imipenem-cilastatin combinations for the treatment of Acinetobacter baumannii ventilator-acquired pneumonia: a prognosis study [J]. Intensive Care Med, 2015, 41(11): 2018-2019
- [18] 邱洪生, 廖欢, 刘芳, 等. 多巴胺联合酚妥拉明治疗小儿肺炎合并心力衰竭的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(24): 3179-3182
- [19] 邹莹波, 杨媛, 赵兴艳, 等. 盐酸溴己新联合酚妥拉明对重症肺炎患儿感染症状的控制效果 [J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(8): 929, 931
- [20] Hersh EV, Moore PA, Saraghi M. Phentolamine mesylate: pharmacology, efficacy, and safety[J]. Gen Dent, 2019, 67(3): 12-17
- [21] 马旭灿, 唐霞. 加味千金苇茎汤对重症肺炎患者血气分析指标及炎症反应的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(6): 650-654
- [22] Bi H, Zhang Y, Wang S, et al. Interleukin-8 promotes cell migration via CXCR1 and CXCR2 in liver cancer [J]. Oncol Lett, 2019, 18(4): 4176-4184
- [23] Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(12): 773-789
- [24] Foulex A, Coen M, Cherkaoui A, et al. Listeria monocytogenes infectious periaortitis: a case report from the infectious disease standpoint [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 326
- [25] 陈晓斐, 徐志豪, 董大鹏. CXCR1、CXCR2 及 IL-8 在老年社区获得性肺炎患者病情及预后评估中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2120-2121
- [26] Wang X, Zhong LJ, Chen ZM, et al. Necrotizing pneumonia caused by refractory Mycoplasma pneumonia pneumonia in children [J]. World J Pediatr, 2018, 14(4): 344-349
- [27] 左玉, 王震文, 王栋, 等. 血清 MCP-1、sTREM-1、sICAM-1 在肺炎患儿表达水平及其与病情严重程度的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1186-1189, 1195
- [28] Manthe RL, Muro S. ICAM-1-Targeted Nanocarriers Attenuate Endothelial Release of Soluble ICAM-1, an Inflammatory Regulator[J]. Bioeng Transl Med, 2017, 2(1): 109-119
- [29] 夏奇奕, 齐福权. 头孢美唑对老年肺部感染患者 sTREM-1 及 TNF- $\alpha$ 、IL-10 水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (2): 391-392
- [30] 李志英, 周军. 联合检测血清 sTREM-1、IL-17、hs-CRP 在肺炎中的诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17): 4167-4169

(上接第 2125 页)

- [22] 刘凯, 李成. 脾多肽注射液致降钙素原急剧升高 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(9): 1018-1019
- [23] 王洁, 苏丽萍, 赵瑾, 等. 脾多肽注射液联合化疗对晚期弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者细胞免疫功能的影响及疗效[J]. 白血病·淋巴瘤, 2016, 25(7): 413-416
- [24] Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breastcancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3): 345-356
- [25] Ansari L, Shiehazadeh F, Taherzadeh Z, et al. The most prevalent side effects of pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in women with metastatic breast cancer: a systematic review of clinical trials[J]. Cancer Gene Ther, 2017, 24(5): 189-193
- [26] Yuki M, Ishida T, Sekine S. Secondary Exposure of Family Members to Cyclophosphamide After Chemotherapy of Outpatients with Cancer: A Pilot Study[J]. Oncol Nurs Forum, 2015, 42(6): 665-671
- [27] Cao L, Hong J, Wang Y, et al. A primary splenic angiosarcoma hepatic metastasis after splenectomy and its genomic alteration profile[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(28): e16245
- [28] Rahimi Kalateh Shah Mohammad G, Seyedi SMR, Karimi E, et al. The cytotoxic properties of zinc oxide nanoparticles on the rat liver and spleen, and its anticancer impacts on human liver cancer cell lines [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2019, 33(7): e22324
- [29] Enomoto T, Aoki M, Kobayashi H, et al. A Case of Meningeal Solitary Fibrous Tumour/Haemangiopericytoma WHO Grade III Metastasis to the Spleen Shortly After Tumor Resection[J]. No Shinkei Geka, 2019, 47(3): 329-334
- [30] 王根进, 魏正阔, 晏大学, 等. 脾多肽辅助化疗对乳腺癌患者肿瘤负荷、免疫功能的影响及不良反应评估[J]. 癌症进展, 2018, 16(7): 874-877