

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.07.028

阿替普酶与巴曲酶治疗急性脑梗死的疗效比较及对患者血清 NSE、IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平的影响 *

李海军¹ 高晓嵘^{1Δ} 吴 瑞¹ 尚雪峰¹ 张鹏轩¹ 王玉娟²

(1 延安大学附属医院 神经内科 陕西 延安 716000; 2 延安大学附属医院 呼吸内科 陕西 延安 716000)

摘要 目的:观察和比较阿替普酶(rt-PA)与巴曲酶治疗急性脑梗死(ACI)的临床效果及对患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平的影响。**方法:**选取我院 2014 年 6 月~2016 年 12 月收治的 106 例 ACI 患者,根据随机数字表法均分为两组。对照组予巴曲酶治疗,观察组给予 rt-PA 治疗。比较两组的临床疗效,治疗前后血清 NSE、IL-6、TNF- α 及 hs-CRP 水平的变化及治疗期间不良反应的发生情况。**结果:**治疗 14 d 后,观察组的总有效率为 81.1%,较对照组(62.3%)明显升高($P<0.05$)。两组治疗 14 d 后血清 NSE、IL-6、TNF- α 及 hs-CRP 水平均较治疗前显著降低($P<0.01$),且观察组治疗 14 d 后以上指标均显著低于对照组同期($P<0.01$)。观察组不良反应率为 7.5%,与对照组(1.9%)对比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**与巴曲酶相比,阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死更能有效控制机体炎症状态,改善神经功能缺损,疗效更优,且安全性相当。

关键词:阿替普酶;巴曲酶;急性脑梗死;神经元特异性烯醇化酶;炎症因子

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)07-1330-04

The Comparison of Therapeutic Effects of Batroxobin and Alteplase in the Treatment of Acute Cerebral Infarction and the Effects on Serum NSE, IL-6, TNF- α and hs-CRP Levels*

LI Hai-jun¹, GAO Xiao-rong^{1Δ}, WU Rui¹, SHANG Xue-feng¹, ZHANG Peng-xuan¹, WANG Yu-juan²

(1 Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China;

2 Department of respiratory medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China)

ABSTRACT Objective: To observe and compare the clinical effect of alteplase (rt-PA) and batroxobin in the treatment of acute cerebral infarction (ACI) and its effects on the serum neuron specific enolase (NSE), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and high sensitive C reactive protein (hs-CRP) levels. **Methods:** 106 cases of ACI patients admitted in our hospital from June 2014 to December 2016 were selected and divided into two groups according to the random number table method. The control group was treated with batroxobin, while the observation group was treated with rt-PA. The clinical efficacy; changes of serum NSE, IL-6, TNF- α and hs-CRP levels before and after treatment and the incidence of adverse reactions during treatment were compared between two groups. **Results:** After 14days' treatment, the total effective rate of observation group was 81.1%, which was significantly higher than that of the control group (62.3%)($P<0.05$). The serum NSE, IL-6, TNF- α and hs-CRP levels in both groups at 14 day after treatment were significantly lower than those before treatment ($P<0.01$), and the above indexes at 14 day after treatment in the observation group were significantly lower than those of control group in the same period ($P<0.01$). The incidence rate of adverse reactions was 7.5% in the observation group and compared with the control group (1.9%), there was no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with batroxobin, alteplase intravenous thrombolytic therapy could more effectively control the inflammation state and improve the nerve function defect for the patients with acute cerebral infarction.

Key words: Alteplase; Batroxobin; Acute cerebral infarct; Neuron-specific enolase; Inflammatory factor

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)07-1330-04

前言

急性脑梗死(acute cerebral infarct, ACI)属临床最为常见的

卒中类型,通常是由供应脑部血液的动脉发生粥样硬化致使管腔狭窄甚至闭塞、血栓形成,进而导致局灶性急性脑供血中断或血流减少而发病,具有高致残率及病死率,早期合理、有效的

* 基金项目:陕西省科技支持项目(10JF2413)

作者简介:李海军(1982-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:脑血管病方面,电话:13891101005, E-mail: caolibo7403@sina.com

Δ 通讯作者:高晓嵘(1981-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:帕金森与痴呆,电话:15229111225, E-mail: gxr1224@126.com

(收稿日期:2017-05-28 接受日期:2017-06-23)

治疗方案对改善患者预后尤为重要。研究表明^[1]早期溶栓治疗是降低 ACI 患者神经功能缺损程度及改善预后的重要手段。巴曲酶是目前应用较为广泛的溶栓药物, 临床治疗效果更佳, 已普遍应用于早期 ACI 的临床治疗^[2]。近年来, 阿替普酶(alteplase, rt-PA)作为第二代溶栓药物, 在治疗 ACI 上也体现出较高有效性及安全性, 并已逐渐成为临床治疗 ACI 的重要药物^[3]。有研究证实^[4]神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)可作为反映脑神经损伤严重程度的血清敏感标志物。此外, 机体炎症反应在 ACI 的发生与发展过程中发挥着关键作用^[5], 血清炎症因子水平与 ACI 患者神经功能损伤有紧密联系, 可用于临床疗效监测与预后判断。本研究以我院 2014 年 6 月~2016 年 12 月收治的 ACI 患者为研究对象, 通过对比分析 rt-PA 与巴曲酶治疗 ACI 的临床效果及对患者血清 NSE、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(high sensitive C reactive protein, hs-CRP)水平的影响, 以期临床合理用药提供参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2014 年 6 月~2016 年 12 月收治的 106 例 ACI 患者, 入选标准:①均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》(以下简称《指南》)中制定 ACI 的诊断标准, 并经头颅断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)确诊^[6];②年龄 35~75 岁;③均为初次患病, 发病至入院时间 ≤ 4.5 h;④美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为 4~15 分;⑤脑梗死体积 $\leq 15\text{ cm}^3$;⑥依从性高, 临床资料齐全, 能严格遵医嘱用药;⑦患者或家属自愿参加本研究, 签署知情同意书。排除标准:①入组前 3 个月内有心肌梗死或脑梗死者;②近期 14 d 内有外科手术史者;③高血压者, 即舒张压 (DBP) $>100\text{ mmHg}$ 或收缩压 (SBP) $>180\text{ mmHg}$;④哺乳或妊娠期妇女;⑤近 3 个月内有严重头部外伤史或颅内出血史, 包括可疑蛛网膜下腔出血(SAH);⑥凝血功能异常, 或 48 h 内接受过肝素治疗、口服抗凝药物者;⑦低血糖, 即空腹血糖(FBG) $<2.7\text{ mmol/L}$ 者;⑧过敏体质或对本研究使用药物过敏者;⑨合并癫痫发作、消化道溃疡、全身感染、颅内肿瘤、活动性肺结核、严重肝肾功能障碍、细菌性心内膜炎、脑出血或出血性脑梗死者;⑩有泌尿系或胃肠道出血史者。

根据随机数字表法均分为两组。观察组男 29 例, 女 24 例; 年龄(62.3 ± 7.1)岁; 发病至入院时间(3.2 ± 0.6)h; NIHSS 评分(9.2 ± 1.7)分; 梗死部位: 脑干 4 例, 脑叶 9 例, 小脑 6 例, 基底节区 34 例; 脑梗死体积(8.4 ± 1.3) cm^3 。对照组男 31 例, 女 22 例; 年龄(62.6 ± 6.9)岁; 发病至入院时间(3.3 ± 0.5)h; NIHSS 评分(9.4 ± 1.6)分; 梗死部位: 脑干 6 例, 脑叶 11 例, 小脑 5 例, 基底节区 31 例; 脑梗死体积(8.5 ± 1.4) cm^3 。本研究经我院医学伦理

委员会审核通过。两组基线资料相比差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

两组均予以相同的常规治疗, 具体参照《指南》^[6]。主要包括:①呼吸与吸氧、心脏监测与心脏病变处理、体温控制、血压控制、血糖与血脂控制、脱水治疗及营养支持等一般处理;②抗血小板、抗凝治疗;③给予自由基清除剂等神经保护剂;④待患者生命体征平稳后应对相应部位及时予以功能康复训练等。

对照组:在此基础上, 予巴曲酶(北京托毕西药业有限公司, 国药准字 H20030295)治疗; 具体为①起始剂量:入院后第 1 d, 将 10BU 巴曲酶与 250 mL 0.9%氯化钠注射液混合, 静脉滴注, 滴注时间 $\geq 1\text{ h}$;②患者于纤维蛋白原(FIB)和血小板计数(PC)复查正常后, 在入院后第 3、5 d, 分别再予以 5BU 巴曲酶, 用法同本组①。观察组:在常规治疗基础上, 予 rt-PA(德国勃林格殷格翰制药公司, 批准文号 S20110052)治疗; 具体包括①剂量为 0.9 mg/kg, 先将总剂量的 10%以静脉推注的方式给药, 于 1 min 内完成;②剩余剂量, 采用静脉滴注, 滴注时间应 $\geq 1\text{ h}$ 。两组疗程均为 14 d。

1.3 观察指标

记录比较两组临床疗效, 治疗前后血清学指标; 评价两组用药安全性。1)临床疗效评定标准^[7]:参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》(全国第四届脑血管病学术会议通过, 1995 年版)中制定的判定标准对两组治疗 14d 后的临床效果进行评估。①基本痊愈: $N \geq 91\%$; ②显著进步: $46\% \leq N < 91\%$; ③进步: $18\% \leq N < 46\%$; ④无效: $N < 18\%$ 。注:NIHSS 减分率(N) $= \frac{\text{治疗前后 NIHSS 评分差值}}{\text{治疗前 NIHSS 评分}} \times 100\%$; 总有效率 $= \frac{\text{基本痊愈} + \text{显著进步} + \text{进步}}{\text{总人数}} \times 100\%$ 。2)血清学指标检测:①所有患者均于治疗前和治疗 14 d 后各采集 1 次静脉血, 5ml/次, 室温低速离心分离血清;②测定指标包括 NSE、IL-6、TNF- α 、hs-CRP;③均运用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测;④仪器采用全自动酶标仪(英国 Anthos, 型号 Anthos 2010), 试剂盒均由上海研域生物科技有限公司提供;⑤各指标检测步骤均严格按照配套说明书执行。3)安全性评价:监测每位患者治疗前后心电图、肝肾功能及血尿便常规等, 用药期间休克、过敏及出血等不良反应情况。

1.4 统计学分析

采用统计软件 SPSS21.0 分析数据, 计数资料以(%)表示, 运用 χ^2 检验, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 应用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗 14 d 后, 观察组总有效率为 81.1%(43/53), 较对照组 [62.3%(33/53)] 明显更高($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between two groups

Groups	N	Basic recovery	Significant progress	Progress	Invalid	Total effective rate (%)
Observation group	53	2	24	11	10	81.1
Control group	53	4	17	12	20	62.3
P						0.031

2.2 两组治疗前后血清学指标的比较

与治疗前相比,两组治疗 14 d 后血清 NSE、IL-6、TNF- α 及

hs-CRP 水平均显著降低($P<0.01$),且观察组治疗 14d 后血清学指标的改善效果均显著优于对照组同期($P<0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后血清学指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the serum indexes before and after treatment between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	N	Time	NSE(μ G/L)	IL-6(Ng/L)	TNF-A (μ G/L)	Hs-CRP(Mg/L)
Observation Group	53	Before Treatment	36.8 $\pm$ 5.5	17.3 $\pm$ 3.7	49.6 $\pm$ 7.8	9.2 $\pm$ 1.8
		14d After Treatment	15.1 $\pm$ 2.7*	10.1 $\pm$ 1.6*	12.3 $\pm$ 2.7*	2.1 $\pm$ 0.4*
		P	0.000	0.000	0.000	0.000
Control Group	53	Before Treatment	37.2 $\pm$ 5.3	17.6 $\pm$ 3.5	48.3 $\pm$ 8.1	9.5 $\pm$ 1.7
		14d After Treatment	19.3 $\pm$ 3.1	12.8 $\pm$ 2.2	16.5 $\pm$ 3.2	4.3 $\pm$ 0.9
		P	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group after 14 d treatment, * $P<0.01$.

2.3 两组不良反应发生情况的比较

用药期间,两组均未出现死亡病例报告。观察组中有 2 例尿液中检出红细胞,1 例注射部位出血,1 例梗死灶内出血,无过敏、寒战等不良反应,且症状均较轻微,经对症治疗后便可消失;对照组出现 1 例消化道反应(如呕吐、恶心等)。观察组不良反应率为 7.5%(4/53)与对照组的 1.9%(1/53)对比差异无统计学意义($P=0.169$),两组均未见严重事件。

3 讨论

ACI 的发病机制极为复杂,主要危险因素有冠心病、高脂血症、高血压病、肥胖及吸烟等。脑组织因细胞代谢消耗较大而对缺血缺氧的耐受力很低,即使短暂的脑缺血,便可造成神经元不可逆的损伤^[9]。溶栓治疗是恢复 ACI 患者脑部血流供应的最为重要的手段,也是 ACI 患者治疗方案中的关键部分。目前主流观点认为^[9,10]4.5 h 内或 6h 内是抢救半暗带组织的有效时间窗。研究表明^[11]ACI 患者机体血液粘滞度与血浆 FIB 增高,需予以降纤治疗。巴曲酶属降纤制剂,具有降低血粘度、分解 FIB、溶栓及抑制血栓形成等药理作用,现已广泛应用于治疗 ACI^[12]。其作用机制可能为:① 通过分解 FIB,起到抑制血栓形成的作用;② 通过促进组织血浆素原活化素(t-PA)释效,同时增强其功能作用,进而增加纤维蛋白溶酶(PL)的生成,降低血浆纤溶酶原激活抑制物 -1(PAI-1)与 α 2- 纤溶酶抑制物(α 2-PI)含量,从而发挥溶栓作用;③ 还可通过降低患者血粘度,抑制红细胞(RBC)聚集与沉降,并能提高 RBC 变形能力与血管通过性,使得血管阻力降低、脑血流量与氧的利用率增加,进而改善缺血区微循环,可起到预防血栓形成的效果。大量研究已证实^[13,14]巴曲酶治疗 ACI 是安全、有效的,并已成为《指南》推荐用药^[6]。

rt-PA 属基因重组溶栓药物,主要成分是糖蛋白,产生于血管内皮细胞,是人体天然存在的纤溶酶原激活剂(PA),同时也是目前欧美国家治疗 ACI 的首选药物,其药理作用主要是通过静脉进入人体后,其赖氨酸残基能与纤维蛋白形成特异性结合,并激活纤溶酶原,促进 FIB 降解,进而溶解血块,发挥溶栓作用。该溶栓药物能选择性地激活纤溶酶原,故在其溶栓过程中不易诱发全身纤溶亢进,因而出血现象较少发生。国内外研究表明^[15,16]ACI 患者采用静脉注射 rt-PA 进行溶栓治疗能够迅速获得较高的血管再通率,降低神经元损伤,显著提高预后效

果。廖晓凌等^[17]报道指出在中国人群中,采用 0.9 mg/kg 的 rt-PA 静脉溶栓具有显著优势,且并不增加症状性颅内出血的风险。《指南》也推荐^[6]ACI 患者于发病 4.5 h 内,在严格满足适应证与禁忌证的前提下,应尽早静脉予以 rt-PA 溶栓治疗。本研究表明在常规治疗基础上予 rt-PA 治疗的患者治疗 14 d 后总有效率达 81.1%,较给予巴曲酶治疗的患者而言明显更高,提示采用 rt-PA 溶栓治疗 ACI 更有助于保护患者脑组织,改善神经功能缺损,提高生活质量。

NSE 是一种特殊酸性蛋白酶,由神经细胞分泌,并具有高度组织特异性。齐英斌等^[18]研究表明 NSE 与神经损伤相关,其在 ACI 患者血清中的表达增加,且与脑损伤严重程度呈正相关,可作为评估 ACI 患者病情发展与判断预后的可靠指标。本研究中,观察组治疗 14d 后血清 NSE 水平显著低于对照组同期,表明 rt-PA 的静脉溶栓优势更为突出,从而对挽救脑缺血半暗带、减少神经元损伤等更有帮助。当脑组织遭受损伤时,位于中枢神经系统(CNS)内的星形胶质细胞与小胶质细胞被活化,进而成为免疫效应细胞(APC),可产生 IL-6,适量的 IL-6 在 CNS 内发挥脑组织作用,但其过度表达时,会造成脑组织进一步损伤^[19]。TNF- α 是一种促炎细胞因子,主要由单核细胞和巨噬细胞分泌,参与机体正常免疫反应与炎症反应。研究表明 TNF- α 具有促进炎症介质释放、诱导炎症反应等作用,在脑梗死发生及进展过程中发挥了重要作用,其体内含量与患者脑梗死体积及脑神经损伤程度呈正相关^[20]。hs-CRP 属急性时相反应蛋白,是一种非常敏感的炎症指标。袁婷婷等^[21]研究表明 hs-CRP 水平可反映 ACI 患者神经功能损伤程度,临床通过监测其水平变化对 ACI 的早期评估与干预具有重要意义。本研究表明在常规治疗基础上予 rt-PA 治疗的患者治疗 14 d 后血清 IL-6、TNF- α 及 hs-CRP 水平的改善效果均显著优于巴曲酶治疗的患者同期,表明 rt-PA 在控制 ACI 患者机体炎症反应方面效果更为显著,这可能也是其参与神经功能保护的重要机制。此外,本研究表明治疗期间常规治疗基础上予 rt-PA 治疗的患者不良反应发生率为 7.5%,与巴曲酶治疗的患者相比差异无统计学意义,且症状均较轻微,未影响治疗进程。由此可见,rt-PA 用于治疗 ACI 具有较高安全性。

综上所述,与巴曲酶相比,ACI 应用 rt-PA 静脉溶栓治疗在用安全上优势相当,但 rt-PA 更能有效控制机体炎症状态,

改善神经功能缺损,疗效更佳。但对于 rt-PA 静脉溶栓的具体作用机制仍应开展更多大规模、前瞻性的随机对照试验进一步深入研究。

参 考 文 献(References)

- [1] Burton K R, Dhanoa D, Aviv R I, et al. Perfusion CT for Selecting Patients with Acute Ischemic Stroke for Intravenous Thrombolytic Therapy[J]. Radiology, 2015, 274(1): 103-114
- [2] Huang Y M, Huang S G. Effect of Batroxobin Treatment Time on the Cerebrovascular Reserve Function in Patients with Acute Cerebral Infarction[J]. Med Recapitul, 2016, 22(13): 2640-2642
- [3] Nathaniel T I, Cochran T, Chaves J, et al. Co-morbid conditions in use of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) for the treatment of acute ischaemic stroke[J]. Brain Inj, 2016, 30(10): 1261-1265
- [4] Lu K, Xu X, Cui S, et al. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis[J]. J Neurol Sci, 2015, 359(1-2): 202-206
- [5] Dziedzic T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke[J]. Expert Rev Neurother, 2015, 15(5): 523-531
- [6] Chinese Society of Neurology, Neurology cerebrovascular disease study group of the Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China 2014[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(4): 246-257
- [7] The Fourth National Conference on cerebrovascular diseases. Clinical neurological impairment score criteria for stroke patients (1995)[J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 381-383
- [8] Wang M S, Zhang L N, Ji X Y, et al. Effects of transient cerebral ischemia and reperfusion Injury on expression of aquaporin-4 and apoptosis in hippocampal neurons of aged animals: experiment with rats[J]. Natl Med J Chin, 2008, 88(35): 2504-2507
- [9] Zhao X X, Mu L C, Ma L F. Clinical study on intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator for acute cerebral infarction [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2016, 8 (4): 486-488
- [10] Chen J, Bai Q K, Zhao Z G, et al. Effects of Intravenous Thrombolysis in Different Time Windows on the Intracranial Hemorrhage and Prognosis of Acute Ischemic Stroke [J]. J Kunming Med Univ, 2014, 35(5): 74-77
- [11] Swarowska M, Janowska A, Polczak A, et al. The Sustained Increase of Plasma Fibrinogen During Ischemic Stroke Predicts Worse Outcome Independently of Baseline Fibrinogen Level [J]. Inflammation, 2014, 37(4): 1142-1147
- [12] Jiang H F, Huang J, Huang P, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation following defibrase therapy in patients with acute cerebral infarction[J]. Chin J Neuromed, 2016, 15(1): 11-14
- [13] Chen Q T, Zhao Y B, Zheng Y W, et al. Clinical trial of Batroxobin injection in the treatment of acute cerebral infarction [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2000, 17(1): 27-30
- [14] Huang Y N. Comparison of the efficacy and safety between urokinase and batroxobin in treatment of acute ischemic stroke [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2006, 8(2): 104-107
- [15] He D Q, Qin X Y, Zhao D H, et al. Comparative study on intravenous thrombolysis and arterial thrombolysis of Alteplase in treatment of acute ischemic stroke[J]. J Clin Med Pract, 2016, 20(17): 21-24
- [16] Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F. Update on the effects of treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in acute ischemic stroke [J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16(11): 1323-1340
- [17] Liao X L, Wang Y L, Pan Y S, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Different Dose Intravenous Alteplase[J]. Chin J Stroke, 2014, 9(7): 551-556
- [18] Qi Y B, Xu Z, Li L, et al. The relationship between expressions of NSE and S-100 protein in patients with acute cerebral infarction and the severity of brain injury [J]. Chin J Lab Diagn, 2015, 19 (12): 2024-2026
- [19] Hou X X, Tu M L, Yu G, et al. Expressions of serum interleukin-6 and interleukin-18 in patients with acute cerebral infarction and vascular cognitive impairment[J]. Jiangsu Med J, 2016, 42(3): 290-291
- [20] Zhang Y, Dai Q H, Chen L. Correlation analysis between neural function recovery and inflammatory factors in patients with acute stroke [J]. Anhui Med J, 2016, 37(5): 578-581
- [21] Yuan T T, Wang M, Zhao X, et al. The correlation between neutrophil to lymphocyte ratio, high-sensitivity C-reactive protein and acute cerebral infarction[J]. Chin J Neuroimmunol & Neurol, 2016, 23(3): 207-209
- [34] 旷连勤,张玉龙,程海云,等. ¹H-MRS 复合胆碱积分在乳腺良恶性肿瘤鉴别诊断中的应用[J]. 中国医学影像技术, 2014(10): 1500-1504
Kuang Lian-qin, Zhang Yu-long, Cheng Hai-yun, et al. Application of ¹H-MRS combined choline integral in the differential diagnosis of benign and malignant breast lesions [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2014(10): 1500-1504
- [35] 汪晓红,彭卫军,谭红娜,等. 氢质子磁共振波谱监测乳腺癌新辅助化疗疗效的应用研究 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2010, 16(1): 20-24
Wang Xiao-hong, Peng Wei-jun, Tan Hong-na, et al. Application of proton magnetic resonance spectroscopy in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2010, 16 (1): 20-24
- [36] Başara I, Örgüç S, Coşkun T. Single voxel in vivo proton magnetic resonance spectroscopy of breast lesions: experience in 77 cases[J]. Diagnostic & Interventional Radiology, 2012, 19(3): 221-226
- [37] Patel K, Chowdhury N, Doddapaneni R, et al. Piperlongumine for Enhancing Oral Bioavailability and Cytotoxicity of Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, 104(12): 4417-4426
- [38] Tse G M, Cheung H S, Pang L M, et al. Characterization of lesions of the breast with proton MR spectroscopy: comparison of carcinomas, benign lesions, and phyllodes tumors [J]. Revista De Neurologia, 2003, 44(8): 81-92
- [39] Titley J C, Leach M O. Phospholipid metabolites, prognosis and proliferation in human breast carcinoma[J]. NMR in Biomedicine, 2003, 6(5): 318-323