

参一胶囊联合吉非替尼对晚期非小细胞肺癌患者外周血清基质金属蛋白酶-9的影响

姜振蕊¹ 李泉星² 曲霞¹

(1 山东省东营市鸿港医院中医科, 东营, 257000; 2 山东省东营市人民医院胸外科, 东营, 257000)

摘要 目的:观察参一胶囊联合吉非替尼对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者外周血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的影响。方法:选取2015年3月至2017年1月东营市鸿港医院肿瘤科收治入院的NSCLC患者126例,随机分为观察组(参一胶囊+吉非替尼)与对照组(吉非替尼),每组63例。治疗60d后,比较2组临床疗效情况、治疗前后血清MMP-9及组织抑制物-1(TIMP-1)表达情况;采用生命质量评估(QOL)量表评价患者治疗后生命质量改善情况,并参考WHO常见化疗药物毒性反应分级标准,记录患者与用药相关的严重不良反应发生情况。结果:观察组患者总缓解率63.93%,对照组的总缓解率为55.74%,2组间总缓解率差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后2组患者血清MMP-9表达均降低,观察组患者MMP-9表达低于对照组($P<0.05$);治疗后观察组患者TIMP-1表达未出现显著波动($P>0.05$),但对照组患者TIMP-1表达升高($P<0.05$)。治疗后,2组QOL评分均下降,差异有统计学意义($P<0.05$),其中观察组QOL评分下降幅度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率为9.84%,对照组为24.59%,观察组患者不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。结论:对于晚期非小细胞肺癌患者在吉非替尼治疗基础上加用参一胶囊能够降低患者由化疗药物引起的不良反应,提高患者的生命质量,并且能够降低患者血清MMP-9的表达,利于延缓肿瘤细胞的侵袭、转移。

关键词 参一胶囊;吉非替尼;晚期;非小细胞肺癌;基质金属蛋白酶-9

Effects of Shenyi Capsule Combined with Gefitinib on Peripheral Serum MMP-9 in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Jiang Zhenrui¹, Li Quanxing², Qu Xia¹

(1 Department of Traditional Chinese Medicine, Honggang Hospital of Dongying City, Dongying 257000, China;

2 Department of Chest Surgery, Dongying People's Hospital, Dongying 257000, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Shenyi capsule combined with gefitinib on serum MMP-9 in patients with advanced non-small cell lung cancer. **Methods:** A total of 126 NSCLC patients admitted to our hospital from March 2015 to January 2017 were randomly divided into observation group (Shenyi capsule + gefitinib) and control group (gefitinib). After 60 days of treatment, the clinical efficacy of the two groups were compared, and the changes of serum MMP-9 and TIMP-1, the quality of life (QOL) before and after treatment were compared. Based on the WHO classification of common toxicity of chemotherapy drugs, the occurrence of patients and drug-related serious adverse reactions (III, IV) were recorded. **Results:** The total remission rate was 63.93% in the observation group and 55.74% in the control group. There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the expression of MMP-9 in the observation group and the control group decreased significantly, while the expression of MMP-9 in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant change in the expression of TIMP-1 in the observation group, but TIMP-1 expression was increased in the control group ($P<0.05$). After treatment, the QOL scores decreased in both groups, with significant difference ($P<0.05$). The QOL score in observation group decreased more than that in control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 9.84% and in the control group was 24.59%. The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Adding Shenyi Capsule to gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer can reduce adverse reactions caused by chemotherapeutic drugs, improve patients' quality of life and reduce the serum MMP-9 expression, which can help to delay the invasion and metastasis of tumor cells.

Key Words Shenyi capsule; Gefitinib; Advanced; Non-small cell lung cancer; MMP-9

中图分类号:R289.5;R734.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.016

据《2014年美国癌症统计数据》报告,肺癌仍是目前临床致死率最高的恶性肿瘤之一^[1]。有80%~85%的肺癌患者的病理类型为非小细胞型肺癌(Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC),非小细胞肺癌的分型主要包括鳞癌、腺癌、大细胞癌^[2]。与小细胞癌比较,非小细胞癌具有癌细胞生长分裂较慢,扩散转移相对较晚的临床特征。但其恶性程度高,有70%~80%非小细胞肺癌患者在确诊时已属于晚期阶段,预后不佳^[3]。既往传统治疗方法,对Ⅰ、Ⅱ、ⅢA期患者主要以手术切除为主,多数患者发现时已失去手术时机^[4]。化疗疗法仍旧是临床治疗非小细胞肺癌的最主要手段。吉非替尼是治疗中晚期非小细胞肺癌循证医学证据较为充分的靶向治疗药物之一,对ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌患者缓解率、总生存期、生命质量、疾病相关症状、安全性和耐受性等方面的改善情况均优于传统铂类化疗药物^[5]。但靶向药物治疗过程中多数经过3~6个月治疗有可能出现耐药性,导致肿瘤进展,成为了吉非替尼临床应用的一大障碍^[6]。近年来,有研究指出,中药能通过调整体内环境与靶向药物协同作用使非小细胞肺癌患者更大程度获益^[7]。本研究选取我院肿瘤科收治的非小细胞肺癌患者122例,观察参一胶囊联合吉非替尼治疗对患者外周血清MMP-9影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年3月至2017年1月东营市鸿港医院肿瘤科收治的NSCLC患者122例,采用电脑生成随机数字列表法以1:1的比例随机分为观察组与对照组,每组63例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。本研究研究治疗方案经我院伦理委员会审核批准(2016)伦理第(研017)号。

1.2 纳入标准 符合NSCLC诊断标准,自愿参与本研究,并能配合试验进行依从性较好患者;经病理组织学和(或)细胞学检查确诊为TNM分期为Ⅲ期或Ⅳ期的NSCLC患者;预计生存期大于6个月的患者,入组患者体力状况(ECOG)分值在0~2分;螺旋CT或MRI可测量的客观病灶直径大于1cm的患者;经铂类化疗药物治疗效果不佳,采用吉非替尼作为二线治疗方案患者。

1.3 排除标准 1)出现NCI毒性反应分级大于3级以上不良反应,经对症治疗症状缓解不明显患者;2)并且进展恶化严重或出现严重并发症不适合继续化疗治疗患者;3)患者自行申请退出研究患者;患者

病情出现变化,需要修改治疗方案。

1.4 脱落与剔除标准 1)治疗过程中出现严重不良反应者;2)主动要求退出者。

1.5 治疗方法 全部患者均予吉非替尼片(阿斯利康制药有限公司,国药准字J20100014)口服治疗,250 mg/次,1次/d。观察组在上述治疗基础上配合口服参一胶囊(吉林亚泰制药股份有限公司,国药准字:Z20030044):20 mg/次,2次/d。服用6周。在治疗期间患者出现呕吐、胃肠不适、白细胞降低等不良反应时,予以对症止呕、抑酸、升白药物治疗,治疗期间不可给予免疫干预药物及其他抗癌药物。

1.6 观察指标 治疗60d后,参照WHO制订的实体瘤客观疗效评价标准(RECIST 1.1)计算2组临床疗效情况^[8]:完全缓解(CR):患者肿瘤实体完全消失,临床症状好转,无新病灶发生;部分缓解(PR):肿瘤实体最大直径与最大垂直直径乘积较治疗前缩小超过50%,转移淋巴结无变化;稳定(SD):肿瘤实体最大直径与最大垂直直径乘积较治疗前缩小不超过50%,增大不超过25%;进展(PD):治疗后肿瘤实体最大直径与最大垂直直径乘积较治疗前增大超过25%。总缓解率(RR) = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数 × 100%。

1.7 疗效判定标准 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测量2组治疗前后血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及组织抑制物-1(TIMP-1)表达情况;采用生命质量评估(QOL)量表评价患者治疗后生命质量改善情况,并参考WHO常见化疗药物毒性反应分级标准,记录患者与用药相关的严重不良反应(Ⅲ级、Ⅳ级)发生情况。

表1 2组一般资料比较

项目	观察组($n=63$)	对照组($n=63$)	χ^2/t	P
性别(例)			0.30	0.58
男	37	40		
女	26	23		
平均年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	61.37 ± 7.15	62.38 ± 8.21		
TNM分期(例)			0.13	0.72
Ⅲb期	32	29		
Ⅳ期	31	34		
病理分型(例)			1.36	0.24
腺癌	22	20		
鳞癌	39	38		
其他	2	5		
病变部位(例)			0.14	0.71
中央型	41	43		
外周型	22	20		

1.8 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件进行

数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验,计数资料以率表示,进行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 观察组患者总缓解率63.93%,对照组的总缓解率为55.74%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 2组临床疗效比较

组别	CR(例)	PR(例)	SD(例)	PD(例)	总缓解[例(%)]
观察组($n=60$)	10	13	16	22	39(63.93)
对照组($n=59$)	11	10	13	27	34(55.74)
χ^2					0.85
P					0.36

2.2 2组血清MMP-9及TIMP-1表达比较 治疗前2组MMP-9及TIMP-1表达差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组及对照组患者血清MMP-9表达均降低,观察组患者MMP-9表达低于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组患者TIMP-1表达未出现显著波动($P > 0.05$),但观察组患者TIMP-1表达低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组血清MMP-9及TIMP-1表达比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	MMP-9	TIMP-1
观察组($n=61$)		
治疗前	317.18 ± 36.63	1023.88 ± 90.60
治疗后	237.23 ± 26.45* Δ	1002.17 ± 90.30*
对照组($n=61$)		
治疗前	312.70 ± 38.17	1013.90 ± 92.58
治疗后	296.31 ± 25.14*	1039.02 ± 92.31*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2组QOL评分比较 治疗后,2组QOL评分均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中观察组QOL评分下降幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组QOL评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗后
观察组($n=61$)	4.45 ± 1.03	3.28 ± 0.97* Δ
对照组($n=61$)	4.48 ± 1.02	2.57 ± 1.06*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表5 2组不良反应比较[例(%)]

组别	肝功能异常	恶心呕吐	腹痛腹泻	皮疹	总不良反应
观察组($n=61$)	1(1.64)	1(1.64)	1(1.64)	3(4.92)	6(9.84)
对照组($n=61$)	2(3.28)	4(6.56)	5(8.20)	4(6.56)	15(24.59)
χ^2	0.34	1.03	1.88	0.15	4.66
P	0.56	0.31	0.17	0.70	0.03

2.4 2组不良反应比较 观察组患者不良反应发生率为9.84%,对照组为24.59%,观察组患者不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

传统治疗方法对I、II、III A期患者主要以手术切除为主,多数患者发现时已失去手术时机^[9],化疗疗法仍旧是临床治疗非小细胞肺癌的最主要手段^[10]。现阶段中晚期NSCLC指南中一线治疗药物推荐为含铂类化疗药物,中位生存时间仅有8~11个月,1年生存率为30%~45%,治疗疗效进入到了平台期^[11]。铂类药物联合其他类别化疗药物,一定程度抑制了癌细胞的增殖和扩散,但同时存在不良反应较多、易产生耐药性等问题^[11]。40%的非小细胞肺癌患者在一线化疗过程中出现病情进展及恶化,超过50%患者在一线治疗4个周期后出现病情进展^[12]。靶向药物为非小细胞肺癌患者开辟了新的治疗方向。有调查显示,我国接近1/3的肺癌患者具有明确的肿瘤驱动基因,相当一大部分的驱动基因具有明显的排他性,对此类患者采用个体化的靶向药物治疗效果确切^[13]。吉非替尼(Gefitinib)是首个选择性作用在表皮生长因子受体的酪氨酸激酶抑制剂(Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosinekinase Inhibitors, EGFR TKIs)类靶向药物。具有特异性高、安全性好等优势。通过抑制表皮生长因子受体过度活化,抑制抗细胞凋亡Ras细胞信号传送,控制癌细胞的分裂增殖^[14]。吉非替尼开启了非小细胞肺癌治疗的新时代,在吉非替尼应用于临床的初期,取得了较好的临床疗效,伴随研究的深入及病情的进展,与吉非替尼疗效相关的分子生物标记及其之间的关系日渐明了,相当大部分患者不可避免的出现了获得性耐药的问题,成为了吉非替尼临床应用的一大障碍^[15]。在接受吉非替尼治疗的患者中,有部分患者在治疗14个月左右对吉非替尼产生耐药性^[16],首次接受吉非替尼治疗疗效较佳的绝大多数肺癌患者后期仍会复发,并对吉非替尼产生耐药性,发生获得性耐药反应。由于不同个体对化疗的反应率及有效率存在显著差异,因此基于个体差异化的化疗选择成为目前临床倡导的新型治疗方式,而非小细胞癌的个体化治疗也成为目前临床研究的热点领域,中医药抗肿瘤研究在此领域取得了令人瞩目的进展^[15]。

参一胶囊是经国家食品药品监督管理局批准上市的第一个中药肿瘤新生血管抑制剂,其有效成分主要为人参皂苷Rg3^[14]。传统中医学理论认为,肿

瘤发病原因主要为内外因共同作用下导致症瘕积聚,有形之邪积聚体内,耗伤气血津液,正气不足而后邪以踞之,扶正培本是肿瘤治疗的根本治则^[15]。人参具有培元固元、固脱生津、益气养血,是治疗虚证要药。现代药理学研究发现人参皂苷可直接作用于癌细胞,通过诱导其凋亡抑制肿瘤的生长或诱导其分化使其逆转,同时可作用于肿瘤侵袭的多个环节抑制肿瘤的转移^[16]。对于已经采用一线或二线化疗药物治疗患者,人参皂苷 Rg3 能够通过调节细胞内钙离子水平逆转肿瘤细胞多药耐药性、提高肿瘤药品效应,并且能够促进抗肿瘤免疫细胞分泌免疫效应因子分泌缓解药物不良反应,提高患者的生命质量。

本研究比较了参一胶囊联合吉非替尼治疗与吉非替尼单药治疗 2 组短期内肿瘤的总缓解率,2 组差异无统计学意义。但比较 2 组在治疗期间的不良反应发生率发现观察组患者Ⅲ级以上不良反应低于对照组,患者在治疗期间的生命质量评分高于对照组。从治疗短期疗效角度评定,加用参一胶囊对肿瘤细胞的增殖扩散无明显的抑制或逆转作用,但联合用药方案能够降低患者治疗期间严重不良反应发生率,提高患者的生命质量。目前研究发现参一胶囊中有效成分人参皂苷能够改善 T 细胞亚群及 NK 细胞活性,提高化疗患者细胞免疫功能,降低化疗药物对患者的不良反应症状。此外本研究选取观察 2 组治疗前后血清 MMP-9 及 TIMP-1 表达情况,试图分析参一胶囊能否影响肿瘤细胞的浸润及转移过程。MMPs 是人体内降解细胞外基质的主要酶,在各亚型中 MMP-9 分子量最大,作用最强,能够讲解细胞外基质是肿瘤细胞向远处播散,TIMPs 是 MMPs 活性抑制剂,MMP-9 与 TIMP-1 以 1:1 比例特异性结合。在正常组织中处于平衡稳态关系,维持细胞外基质的稳定,在组织的修复与重塑、胚胎的植入、肿瘤的侵袭与转移中发挥着重要作用。局部组织中出現癌变时 MMPs 与 TIMPs 表达均上调,两者之间平衡被打破,导致细胞外基质过度降解,从而发生癌细胞的侵袭与转移,因此有学者提出 MMP-9 与 TIMP-1 表达情况可作为判断临床肿瘤细胞转移的监测指标^[17]。比较 2 组治疗前后 MMP-9 与 TIMP-1 结果发现,观察组患者治疗后 MMP-9 下降趋势更明显。MMP-9 阳性率随分化程度的降低而升高,其表达状态是 NSCLC 独立的预后因素。由于本研究随访时间有限,未能够追踪随访 2 组长期预后情况,后续研究可针对长期临床疗效情况进行优化设计。

综上所述,对于晚期非小细胞肺癌患者在吉非替尼治疗基础上加用参一胶囊能够降低患者由化疗药物引起的不良反应,提高患者的生命质量,并且能够降低患者血清 MMP-9 的表达,利于延缓肿瘤细胞的侵袭、转移。

参考文献

- [1]李德云,陈琦,梁小冬,等. 2004~2005 年珠海市成人肺癌死亡的流行病学特征[J]. 中国循证医学杂志,2008,8(9):766-768.
- [2]张彬. 吉非替尼按时辰给药的药理作用特点及其机制研究[D]. 青岛:青岛大学,2014:3-64.
- [3]罗忠伟. 低剂量吉西他滨单药治疗 40 例老年晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2015,120(4):165-165.
- [4]支修益,陈东红. 非小细胞肺癌外科治疗现状和进展[J]. 首都医科大学学报,2009,30(3):298-305.
- [5]李扬,唐文娟,张会娟,等. 非小细胞肺癌化学治疗的进展[J]. 中国老年学杂志,2011,31(8):1478-1481.
- [6]刘震天. 老年晚期非小细胞肺癌一线化疗药物的疗效分析[J]. 中国老年学杂志,2011,31(20):3917-3918.
- [7]姜新,辛颖,罗景华,等. 参一胶囊联合放疗对晚期非小细胞肺癌疗效的临床观察[J]. 中华放射医学与防护杂志,2012,32(2):196-198.
- [8]林洪生,朴炳奎,李树奇,等. 参一胶囊治疗肺癌Ⅱ期临床试验总结[J]. 中国肿瘤临床,2002,29(4):276-279.
- [9]Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a west Japan thoracic oncology group trial[J]. J Clin Oncol,2010,28(5):753-760.
- [10]Asami K, Okuma T, Hirashima T, et al. Continued treatment with gefitinib beyond progressive disease benefits patients with activating EGFR mutations[J]. Lung Cancer,2013,79(3):276-282.
- [11]钱晓涛,赵腊梅,何圆,等. 吉非替尼维持治疗晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 实用临床医学,2014,2(9):5-8,14.
- [12]Boye M, Wang X, Srimuninnimit V, et al. First-Line Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Gefitinib Maintenance Therapy Versus Gefitinib Monotherapy in East Asian Never-Smoker Patients With Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small-cell Lung Cancer: Quality of Life Results From a Randomized Phase III Trial[J]. Clin Lung Cancer,2016,17(2):150-160.
- [13]Sellmann L, Fenchel K, Dempke WC. Improved overall survival following tyrosine kinase inhibitor treatment in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer-the Holy Grail in cancer treatment? [J]. Transl Lung Cancer Res,2015,4(3):223-227.
- [14]王新强,张梅,李莉,等. 参一胶囊联合多西紫杉醇同步放射治疗老年人非小细胞肺癌疗效观察[J]. 中华老年医学杂志,2014,33(9):961-964.
- [15]孙燕,林洪生,朱允中,等. 长春瑞滨合并顺铂(NP)加参一胶囊或安慰剂治疗晚期非小细胞肺癌的多中心双盲随机临床研究报告[J]. 中国肺癌杂志,2006,9(3):254-258.

见中医证型。《景岳全书》云“凡胎热者,血易动,血动者,胎不安”,热易于动血,迫血妄行,扰动冲任胞宫,影响胎元,引起胎漏、胎动不安。元代名医朱丹溪亦言:“胎漏多因于血热”。

保阴煎来源于《景岳全书》,“胎气有热而不安者……保阴煎之类主之”。方中生地黄甘苦性寒,清热滋阴养血;熟地黄甘温能补,滋阴补血,填精益髓;山药甘平补虚,补肾涩精;芍药甘味酸敛,养血敛阴;续断甘补微温,补肾强筋,止血安胎;黄芩味苦性寒,清热凉血,止血安胎;黄柏苦寒坚阴,清退相火,生甘草调和诸药,全方清热止血,滋阴固冲安胎。现代药理研究提示:保阴煎中续断所含的续断总生物碱显著抑制妊娠大鼠在体子宫平滑肌的自发收缩活动,降低收缩幅度和张力,对抗0.25 U/kg 催产素诱发的妊娠大鼠子宫收缩幅度和张力的增加,并具有对抗大鼠摘除卵巢后导致的流产作用^[15]。芍药主要有效成分中芍药苷含量最高,实验证明其有降低血液黏度、抗血小板聚集、扩张血管、改善微循环、抗氧化、抗惊厥等多种生物学效应,提示芍药苷有补血作用,抗抑郁作用,镇痛解痉作用^[16]。黄芩能使人体 Th1 细胞因子水平下降,有提高体内有益于维持妊娠的孕酮水平的作用^[17]。保阴煎具有止血、抗炎、调节免疫、保肝肾等功效。本研究提示保阴煎治疗血热型早期先兆流产疗效优于黄体酮,能提高血清孕激素与β-HCG水平、下调血清CA125。药理研究表明,中药治疗先兆流产强调整体综合调理,从躯体、心理等多方面综合分析辨证治疗,对于由内分泌失调、免疫、感染等多因素所致的先兆流产,有减轻症状、调节免疫、改善宫腔内环境、促进胚胎的种植与发育,可起到止血安胎的作用。

参考文献

[1]滕海燕,许忠波,陈晓勇.血清CA125和β-hCG水平检测对先兆

流产的临床意义[J].实用医学杂志,2013,29(24):4037-4039.
[2]丰有吉,沈铿.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2010:67-69.
[3]陆燕珍,邹意芬,傅波珍.黄体酮胶丸治疗早期先兆流产62例[J].中国药业,2013,22(3):89-90.
[4]Lüleci NE, Kaya E, Aslan E, et al. Marmara University Medical Students' Perception on Sexual Violence against Women and Induced Abortion in Turkey[J]. Balkan Med J,2016,33(2):173-180.
[5]施展华,晏婷.E2、β-hCG与孕早期先兆流产患者保胎治疗的相关性分析[J].中国妇幼保健,2017,32(12):2692-2694.
[6]李桦,马耿.小儿尿道下裂、性发育异常临床常见病因探讨[J].中国优生与遗传杂志,2008,16(6):143-144,132.
[7]罗颂平.中医妇科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:145-149.
[8]李国华.先兆流产保胎治疗后继续妊娠结局的临床分析[J].中国继续医学教育,2015,5(11):41.
[9]应建波,吴国华.地屈孕酮与黄体酮胶丸治疗先兆流产的疗效比较[J].中国药业,2011,20(15):74.
[10]Duan L, Yan D, Zeng W, et al. Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes[J]. Early Hum Dev,2010,86(1):41-43.
[11]丰有吉,沈铿.妇产科学(7,8版)[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:76.
[12]王霞,孔慧波,李娜,等.早期先兆流产诊断中血清孕酮及CA125联合检测的应用分析[J].国际医药卫生导报,2017,23(1):38-41.
[13]董源芬,宋阳.先兆流产患者血清β-HCG,孕酮,CA125水平的检测[J].中国优生与遗传杂志,2014,22(11):98-99.
[14]李军.中西病证结合的诊疗思路[J].陕西中医药大学学报,2016,39(5):1-3.
[15]李丽娟,徐秀英,李啸红,等.续断水煎液对小鼠胚胎芽细胞体外培养中增殖、分化、凋亡的影响[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(7):110-113.
[16]张利.白芍的药理作用及现代研究进展[J].中医临床研究,2014,6(29):25-26.
[17]王娅丽.清热固胎汤对血热型习惯性流产患者的临床疗效观察[D].郑州:河南中医学院,2015:20.

(2018-04-24 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第1886页)

[16]王新强,张梅.参一胶囊联合化疗治疗老年非小细胞肺癌疗效观察[J].实用医学杂志,2013,29(11):1885-1886.
[17]王国华,刘凤玲,张振山,等.参一胶囊联合化疗治疗晚期非小

细胞肺癌疗效观察与血清MMP-9及TIMP-1变化[J].现代肿瘤医学,2017,25(6):896-901.

(2018-01-11 收稿 责任编辑:杨觉雄)