

吉西他滨联合顺铂/洛铂髂内动脉化疗栓塞治疗肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的疗效观察

丁 劲^{1*}, 曾建勇¹, 刘 颖¹, 周柏村¹, 林文静¹, 唐观林² (1. 成都市第六人民医院药剂科, 成都 610051; 2. 成都市第六人民医院泌尿外科, 成都 610051)



中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)11-1353-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.016

摘要 目的:探讨吉西他滨联合顺铂(GP)、吉西他滨联合洛铂(GL)髂内动脉化疗栓塞(TACE)治疗肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的疗效。方法:选取2019年1月至2021年1月该院收治的浸润性膀胱尿路上皮癌患者104例,采用随机数字表法分为观察组和对照组。两组患者均接受TACE治疗,对照组52例患者予以GP方案,观察组52例患者予以GL方案。比较两组患者的临床疗效和不良反应,治疗前后肿瘤标志物、炎症反应和免疫功能。结果:观察组患者的疾病控制率为71.15%(37/52),高于对照组的51.92%(27/52),差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后血清糖类抗原125、癌胚抗原水平低于对照组,血清白细胞介素(IL)6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α 水平低于对照组,CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者骨髓抑制、白细胞减少和恶心呕吐的发生率分别为11.54%(6/52)、38.46%(20/52)和26.92%(14/52),低于对照组的26.92%(14/52)、59.62%(31/52)和48.08%(25/52),差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:GL方案TACE治疗能改善浸润性膀胱尿路上皮癌患者肿瘤标志物水平,缓解炎症反应,调节免疫功能,减少不良反应,临床疗效确切。

关键词 肌层浸润性膀胱尿路上皮癌; 吉西他滨; 顺铂; 洛铂; 肿瘤标志物; 炎症反应; 免疫功能

Efficacy of Internal Iliac Artery Transcatheter Arterial Chemoembolization with Gemcitabine Combined with Cisplatin/Lobaplatin in the Treatment of Muscle Invasive Bladder Urothelial Carcinoma

DING Jin¹, ZENG Jianyong¹, LIU Ying¹, ZHOU Baicun¹, LIN Wenjing¹, TANG Guanlin² (1. Dept. of Pharmacy, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu 610051, China; 2. Dept. of Urology, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu 610051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of internal iliac artery transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with gemcitabine combined with cisplatin (GP) and gemcitabine combined with lobaplatin (GL) in the treatment of muscle invasive bladder urothelial carcinoma. **METHODS:** A total of 104 patients with invasive bladder urothelial carcinoma admitted into the hospital from Jan. 2019 to Jan. 2021 were extracted to be divided into the observation group and the control group via the random number table. Two groups were treated with TACE, 52 patients in the control group were treated with GP regimen, and 52 patients in the observation group received GL regimen. The clinical efficacy and adverse drug reactions, tumor markers, inflammatory response and immune function before and after treatment were compared between two groups. **RESULTS:** The disease control rate of the observation group was 71.15% (37/52), higher than 51.92% (27/52) of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of CA125 and CEA in the observation group were lower than those in the control group, the serum levels of interleukin (IL)6, IL-1 β and TNF- α were lower than those of the control group, and CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were higher than those of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidences of bone marrow suppression, leukopenia, nausea and vomiting in the observation group were respectively 11.54% (6/52), 38.46% (20/52) and 26.92% (14/52), lower than 26.92% (14/52), 59.62% (31/52) and 48.08% (25/52) in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** GL regimen TACE treatment can improve the level of tumor markers in patients with invasive bladder urothelial carcinoma, alleviate inflammatory response, regulate immune function and reduce adverse drug reactions with definite clinical efficacy.

* 主管药师。研究方向:药物联合使用。E-mail:dingj21@163.com

KEYWORDS Muscle invasive bladder urothelial carcinoma; Gemcitabine; Cisplatin; Lobaplatin; Tumor marker; Inflammatory response; Immune function

膀胱尿路上皮癌为尿路疾病发病及死亡的重要原因^[1-2]。根据肿瘤浸润膀胱壁的深度,临床将其分为非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌和肌层浸润性膀胱尿路上皮癌(MIBC)^[3]。MIBC的恶性程度较高,具有病情进展快、预后差等特点,膀胱根治性切除术对机体创伤较大,部分患者无法耐受或拒绝根治术治疗^[4]。因此,探寻有效的治疗手段对延缓MIBC患者病情进展、改善预后具有重要的临床价值。髂内动脉化疗栓塞(TACE)治疗能明显改善膀胱肿瘤出血症状,抑制肿瘤生长^[5]。铂类药物为常见的化疗药,顺铂作为第1代铂类抗肿瘤药,具有良好的抗肿瘤效果,但其有较多不良反应^[6]。洛铂为第3代铂类抗肿瘤药,其不良反应轻于顺铂^[7]。但现阶段在MIBC患者TACE治疗的研究中,鲜有关于顺铂、洛铂治疗效果对比的报道。基于此,本研究旨在探讨GP方案(吉西他滨+顺铂)、GL方案(吉西他滨+洛铂)TACE对MIBC的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年1月至2021年1月我院收治的MIBC患者104例。纳入标准:经病理学检查确诊;初次发病,且未发生转移;均为单发肿瘤;近期末接受相关治疗;无TACE禁忌证;患者签署知情同意书;临床资料完整。排除标准:合并盆腔淋巴结肿大、尿路积水及尿道狭窄者;对本研究化疗药过敏者;卡诺夫斯凯计分<60分;其他重要脏器严重损伤者;预计生存期≤6个月者;对化疗不耐受者。采用随机数字表法分为观察组及对照组,各52例。观察组患者中,男性45例,女性7例;年龄40~76岁,平均(62.59±5.24)岁;分期:T2期22例,T3期30例;肿瘤直径2~7 cm,平均(3.96±0.58)cm。对照组患者中,男性42例,女性10例;年龄45~74岁,平均(61.86±4.97)岁;分期:T2期28例,T3期24例;肿瘤直径2~6 cm,平均(4.04±0.51)cm。两组患者一般资料具有可比性。

1.2 方法

两组患者均采用TACE治疗:对患者进行局部麻醉,经股动脉逆行穿刺,并将5F动脉鞘置入,经皮下隧道将导管于髂内动脉,通过造影掌握肿瘤及供血动脉情况,行双侧髂内动脉灌注化疗,经导管缓慢注入2/3药物,完成注药后以明胶海绵颗粒栓塞双侧髂内动脉,造影了解栓塞情况,化疗当日给予利尿、护肝及水化。对照组患者化疗药选择GP方案:注射用盐酸吉西他滨[规格:0.2 g(按C₉H₁₁F₂N₃O₄计)]1 000 mg/m²,注射用顺铂(规格:20 mg)50 mg/m²。观察组化疗药选择GL方案:注射用盐酸吉西他滨(规格同上)1 000 mg/m²,注射用洛铂[规格:10 mg(以无水物计)]50 mg/m²。两组患者均1周给药1次,共治疗3次,每次间隔4周。

1.3 观察指标

(1)治疗前后,采用酶联免疫吸附试验检测患者血清糖类

抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、白细胞介素(IL)6、IL-1和肿瘤坏死因子α(TNF-α)水平。(2)治疗前后,使用流式细胞仪检测两组患者全血CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺等免疫功能指标水平。(3)观察不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

以实体瘤评价标准^[8]拟定:病灶完全消失为完全缓解(CR);病灶体积缩小>50%为部分缓解(PR);病灶体积缩小≤50%为疾病稳定(SD);病灶体积增大为疾病进展(PD)。疾病控制为SD、PR及CR之和。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件分析数据,计量资料如肿瘤标志物采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料如疾病控制情况采用例(%)表示,组间比较行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疾病控制情况

观察组患者的疾病控制率为71.15%(37/52),高于对照组的51.92%(27/52),差异有统计学意义($\chi^2=4.062, P=0.044<0.05$),见表1。

表1 两组患者疾病控制情况比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of disease control rate between two groups [cases (%)]					
组别	CR	PR	SD	PD	疾病控制
观察组($n=52$)	4 (7.69)	14 (26.92)	19 (36.54)	15 (28.85)	37 (71.15)
对照组($n=52$)	1 (1.92)	6 (11.54)	20 (38.46)	25 (48.08)	27 (51.92)

2.2 肿瘤标志物水平

两组患者治疗后的血清CA125、CEA水平均较本组治疗前降低,且观察组患者降低更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of tumor markers between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)				
组别	CA125/(U/mL)		CEA/(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=52$)	74.86±8.13	36.86±4.22 *	26.38±3.62	11.81±2.05 *
对照组($n=52$)	75.59±7.82	52.27±6.48 *	27.14±3.75	18.64±3.19 *
t	0.467	14.370	1.051	12.989
P	0.642	<0.001	0.296	<0.001

注:与同组治疗前比较, * $P<0.05$
Note:rs. the same group before treatment, * $P<0.05$

2.3 炎症因子水平

两组患者治疗后的血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平均较本组治疗前降低,且观察组患者降低更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 免疫功能

两组患者治疗后的CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平均较治疗前升高,且观察组患者升高更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of inflammatory response between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6/(ng/mL)		IL-1 β /(mg/L)		TNF- α /(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=52$)	201.31 $\pm$ 28.45	96.74 $\pm$ 19.27 *	59.79 $\pm$ 7.19	41.02 $\pm$ 4.92 *	6.91 $\pm$ 1.21	2.14 $\pm$ 0.63 *
对照组($n=52$)	198.63 $\pm$ 26.82	123.15 $\pm$ 23.58 *	60.34 $\pm$ 6.86	49.83 $\pm$ 5.61 *	6.72 $\pm$ 1.14	4.29 $\pm$ 0.87 *
t	0.494	6.254	0.399	8.514	0.824	14.434
P	0.622	<0.001	0.691	<0.001	0.412	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

Note:rs. the same group before treatment, * $P<0.05$

表 4 两组患者治疗前后免疫功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of immune function between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	CD3 $^{+}$ %		CD4 $^{+}$ %		CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=52$)	50.62 $\pm$ 4.26	65.35 $\pm$ 7.32 *	32.79 $\pm$ 3.43	46.08 $\pm$ 5.27 *	0.88 $\pm$ 0.21	1.74 $\pm$ 0.45 *
对照组($n=52$)	51.13 $\pm$ 4.09	58.52 $\pm$ 6.11 *	31.84 $\pm$ 3.22	40.19 $\pm$ 4.01 *	0.91 $\pm$ 0.24	1.32 $\pm$ 0.36 *
t	0.623	5.165	1.456	6.414	0.678	5.256
P	0.535	<0.001	0.148	<0.001	0.499	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

Note:rs. the same group before treatment, * $P<0.05$

2.5 不良反应

观察组患者骨髓抑制、白细胞减少和恶心呕吐的发生率分别为 11.54%、38.46% 和 26.92%, 低于对照组的 26.92%、59.62% 和 48.08%, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	骨髓抑制	白细胞减少	恶心呕吐	脱发	血小板减少
观察组($n=52$)	6 (11.54)	20 (38.46)	14 (26.92)	23 (44.23)	10 (19.23)
对照组($n=52$)	14 (26.92)	31 (59.62)	25 (48.08)	26 (50.00)	13 (25.00)
χ^2	3.962	4.656	4.964	0.347	0.502
P	0.047	0.031	0.026	0.556	0.478

3 讨论

化疗是临床治疗 MIBC 的重要手段,但目前临床对化疗方式的选择存在争议,有学者认为随着血液循环流动,化疗药可经静脉到达不同部位,导致病变部位的药物浓度过低,无法达到预期效果^[9]。现阶段 TACE 逐渐被应用于临床化疗,药物通过 TACE 可直达病变部位,提高药物浓度,有利于杀伤肿瘤细胞^[10]。髂内动脉为 MIBC 的重要供血动脉,TACE 会影响肿瘤生物膜的完整性,阻止蛋白合成,导致肿瘤间质血管数量降低,影响肿瘤血液供应,最终引起坏死^[11-12]。此外,TACE 可提升病变部位药物浓度,迅速影响肿瘤血液供应,消除残留肿瘤细胞,避免肿瘤转移。

吉西他滨能够阻止肿瘤细胞由 G₁ 期进入 S 期,从而阻断 DNA 合成,引起细胞死亡^[13]。作为化疗敏感性肿瘤,仅给予吉西他滨治疗对 MIBC 的效果无法达到预期,常需与铂类药物联合化疗。顺铂被广泛应用于不同恶性肿瘤的治疗,其通过交联肿瘤细胞 DNA 上的嘌呤碱基,影响 DNA 修复,引起 DNA 损伤,导致恶性肿瘤细胞凋亡^[14]。但顺铂易引起严重的神经毒性及消化道反应,导致部分患者无法坚持接受化疗,最终影响临床疗效^[15]。因此,探寻有效、安全的药物替代顺铂对提高临床疗效、减少不良反应尤为重要。洛铂为新型铂类抗肿瘤药,具有毒性低、抗肿瘤谱广泛和水溶性良好等优点,且与其他铂

类药物无交叉耐药性,能应用于卵巢癌、乳腺癌及肝癌等恶性肿瘤的治疗。洛铂可通过与 DNA 形成链内交叉连接,影响 DNA 转录,阻断 DNA 合成,造成 DNA 损伤,从而诱导肿瘤细胞凋亡。有文献报道,洛铂可通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路促进膀胱癌细胞凋亡^[16]。王勇等^[17]的研究结果显示,洛铂具有良好的临床疗效,能有效灭杀肿瘤细胞和微小病灶,提高患者生存率。本研究中,观察组患者治疗后的肿瘤标志物水平低于对照组,提示 GL 方案 TACE 治疗能改善 MIBC 患者肿瘤标志物水平,临床疗效确切。

肿瘤相关炎症反应能够影响机体免疫应答,有利于肿瘤细胞增殖,易引起病情恶化^[18]。IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 异常高表达为恶性肿瘤的形成提供了条件,若不及时治疗,会激活肿瘤增殖途径,促进恶性肿瘤的发生及发展。MIBC 患者受疾病、TACE 手术刺激等因素影响,易出现 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 和 CD8 $^{+}$ 细胞亚群比例失调^[19]。外周血中 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 能调节淋巴细胞免疫功能,当机体免疫功能受到抑制后,CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 水平明显降低,免疫系统出现紊乱,导致机体抵抗力降低,最终影响抗肿瘤治疗。本研究结果显示,观察组患者治疗后的炎症因子水平低于对照组,CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 和 CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水平高于对照组,表明 GL 方案 TACE 治疗能缓解 MIBC 患者的炎症反应,调节免疫功能。分析其原因,吉西他滨联合洛铂能增强抗肿瘤效果,有效阻止肿瘤细胞生长,减少对免疫系统的抑制,避免对免疫细胞造成杀伤,从而改善免疫功能,缓解炎症反应。临床研究结果发现,化疗药不仅能灭杀不断增殖的肿瘤细胞,还能影响正常细胞,引发不良反应^[20]。本研究中,观察组患者骨髓抑制、白细胞减少和恶心呕吐的发生率相对较低,提示 GL 方案 TACE 治疗能降低不良反应的发生风险,安全性高。

综上所述,在 MIBC 的治疗中,采用 GL 方案 TACE 能降低肿瘤标志物水平,改善免疫炎症反应,减少不良反应,临床疗效确切。

参考文献

[1] 焦健华, 焦点, 张景良, 等. HMGB1 在膀胱尿路上皮癌中的表

- 达及其对预后的意义[J]. 现代泌尿外科杂志, 2021, 26(1): 21-25.
- [2] 袁媛, 陈庆丽, 李鹏超, 等. 膀胱尿路上皮癌中 CXCL13 的表达与临床病理及预后的关系[J]. 广东医学, 2020, 41(2): 200-203.
- [3] 黄一亮, 李超, 王继前. 经尿道钬激光膀胱肿瘤整块切除术联合化疗治疗肌层浸润性膀胱癌 27 例[J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(11): 1036-1038, 1056.
- [4] 汪顺德, 葛成国, 张俊勇, 等. TURBT 术后即刻灌注吡柔比星预防肌层浸润性膀胱癌复发的疗效及安全性观察[J]. 四川医学, 2021, 42(1): 26-30.
- [5] 朱智能, 高小玲, 黄遂斌, 等. 髂内动脉化疗栓塞联合双极等离子电切术治疗大体积膀胱癌的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(6): 572-576.
- [6] 裴波, 陈佳权, 段春燕, 等. 洛铂与顺铂分别联合放疗对局部晚期宫颈癌的疗效和安全性比较[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(6): 106-109.
- [7] 盛晶, 万里新, 屈中玉. 洛铂与顺铂分别联合替吉奥治疗晚期转移性乳腺癌的疗效比较[J]. 中国药房, 2017, 28(24): 3377-3379.
- [8] EDELINE J, BOUCHER E, ROLLAND Y, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2012, 118(1): 147-156.
- [9] 王志鹏, 王思旭, 张健, 等. 吉西他滨联合顺铂新辅助化疗治疗肌层浸润性膀胱癌的疗效分析[J]. 国际外科学杂志, 2021, 48(9): 590-595.
- [10] 任行飞, 冯金顺, 李世祥, 等. 经尿道膀胱肿瘤绿激光汽化术联合髂内动脉介入栓塞化疗治疗高龄高危浸润性膀胱癌临床观察[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(6): 680-685.
- [11] 汪磊, 陈佳, 李志虎, 等. 髂内动脉化疗栓塞在极高危非肌层浸润性膀胱癌经尿道电切术后的应用及价值[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(10): 988-992.
- [12] 高飞, 张鹤, 许平, 等. 经尿道绿激光切除联合双侧髂内动脉栓塞治疗中晚期膀胱癌的效果分析[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(4): 597-600.
- [13] 彭磊, 蒙春杨, 李金泽, 等. 吉西他滨较丝裂霉素治疗 TURBT 后非肌层浸润性膀胱癌的复发率低、毒副作用小; 基于随机对照试验的荟萃分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2978-2984.
- [14] 杜海燕, 杨春梅, 徐寿华. 多西他赛联合顺铂对中晚期非小细胞肺癌疗效分析[J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(6): 632-634, 638.
- [15] MICHALSKA M, SCHULTZE-SEEMANN S, KUCKUCK I, et al. Impact of methadone on cisplatin treatment of bladder cancer cells [J]. Anticancer Res, 2018, 38(3): 1369-1375.
- [16] 王战垒, 于倩. 洛铂在膀胱癌细胞中的抗肿瘤作用及通过 PI3K/AKT 信号通路促进凋亡的机制研究[J]. 中南药学, 2020, 18(1): 20-24.
- [17] 王勇, 李国苗, 李志斌, 等. 多西他赛联合氟尿嘧啶、顺铂方案与多西他赛联合氟尿嘧啶、洛铂方案治疗胃癌的疗效比较[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(10): 1712-1714.
- [18] 黄文杰, 袁朝勇, 刘蕾. 多柔比星辅助治疗对浅表性膀胱癌患者 TURBT 术后血清炎症因子及肿瘤标志物的影响[J]. 现代预防医学, 2019, 46(4): 747-751.
- [19] 吴辉. 动脉化疗栓塞术联合 TUR-BT 治疗膀胱癌及对患者免疫功能、氧化应激和术后复发的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(19): 3410-3414.
- [20] 颜淑敏, 杨炳. 晚期上皮性卵巢癌肿瘤细胞灭活术后首次洛铂与紫杉醇的联合化疗效果观察[J]. 山东医药, 2020, 60(18): 63-65.

(收稿日期:2022-04-28 修回日期:2022-07-26)

(上接第 1352 页)

- [9] 支蕾. 木丹颗粒联合甲钴胺与依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [10] 李洁超, 胡亚芬, 张赞锋, 等. 依帕司他联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效[J]. 医学综述, 2020, 26(1): 192-195.
- [11] 管惠静, 汲泓, 易进. 参松养心胶囊联合美托洛尔治疗老年心律失常的 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(9): 1603-1608.
- [12] 郭青玉, 宋雯婧, 刘春燕, 等. 2 型糖尿病患者血清胱抑素 C 与心血管自主神经病变的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(3): 185-189.
- [13] 孟剑锋, 彭辉, 李亮, 等. 参松养心胶囊治疗心肌损伤疗效及对 CK-MB, cTnT 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 229-232.
- [14] 毛启芹, 许国斌. 参松养心胶囊治疗快速性心律失常的疗效及其对患者血流流变学和心功能的影响[J]. 中国基层医药, 2020, 27(10): 1194-1197.
- [15] 高倩, 贾荣梅, 杨丽梅, 等. 木丹颗粒联合甲钴胺对糖尿病心血管自主神经病变患者心电图 T 波峰末期的影响[J]. 北京医学, 2020, 42(4): 352-354.
- [16] 李涛, 袁春桃. 丹参酮 II A 对缺血再灌注损伤大鼠心肌组织和心律失常的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3154-3156.
- [17] 梁莹, 何飞, 张金盈. 参松养心胶囊联合瑞替普酶治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1635-1640.
- [18] 陈浩, 祁平, 唐国军, 等. 丹红注射液联合西格列汀对 2 型糖尿病心血管自主神经病变患者血糖波动、心率变异性的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(12): 1299-1303.
- [19] 南笑珂, 张鲁, 罗琳, 等. 中药甘松化学成分与药理作用的研究进展[J]. 中国现代中药, 2018, 20(10): 1312-1318.
- [20] 王温, 钟山, 陈朝露. 参松养心胶囊联合美托洛尔治疗冠心病室性早搏疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(29): 3260-3263.
- [21] 田瑜, 崔苗, 宋庆桥, 等. 胺碘酮联合参松养心胶囊治疗心力衰竭合并心律失常有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(12): 1852-1857.

(收稿日期:2021-09-28 修回日期:2022-05-18)