

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.21.020

利妥昔单抗联合 GDP 化疗对非霍奇金淋巴瘤患者 TK-1 水平、血小板功能恢复及总生存率的影响

姬宏利¹, 姬宏娟², 丁 平^{3△}

1. 解放军联勤保障部队第九八八医院郑州院区肿瘤科, 河南郑州 450042; 2. 解放军联勤保障部队第九八八医院开封院区特诊科, 河南开封 476000; 3. 解放军联勤保障部队第九八八医院郑州院区心内科, 河南郑州 450042

摘要:目的 利妥昔单抗(RTX)联合吉西他滨+地塞米松+顺铂(GDP)化疗对非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者胸苷激酶-1(TK-1)水平、血小板功能恢复及总生存率的影响。方法 选取 2009 年 7 月至 2016 年 7 月于解放军联勤保障部队第九八八医院郑州院区治疗的 112 例 NHL 患者为研究对象, 根据治疗方法的不同分为 GDP 组和 R-GDP 组, GDP 组 60 例, R-GDP 组 52 例。GDP 组仅接受 GDP 方案治疗, R-GDP 组采用 RTX 联合 GDP 方案治疗。比较治疗前后两组患者免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM 及体液补体 C3、C4、血清 TK-1、血管内皮生长因子(VEGF)水平, 以及治疗前后 1、7 及 14 d 白细胞(WBC)及血小板(PLT)变化情况和临床疗效、随访 5 年的总生存率及不良反应发生情况。结果 两组患者治疗后免疫球蛋白水平及体液补体水平较治疗前降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与 GDP 组比较, R-GDP 组治疗后血清 TK-1、VEGF 水平较均降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与 GDP 组治疗后 14 d 比较, R-GDP 组治疗后 14 d WBC、PLT 水平升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者随访 5 年的总生存率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 RTX 联合 GDP 方案治疗 NHL 可有效降低患者的 TK-1 水平、促进血小板的恢复, 提高总生存率。

关键词:利妥昔单抗; 非霍奇金淋巴瘤; 胸苷激酶-1; 血小板功能; 总生存率

中图法分类号: R733.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2022)21-2962-05

Effects of rituximab combined with GDP chemotherapy on TK-1 level, platelet function recovery and total survival rate in patients with non-hodgkin lymphoma

Ji Hongli¹, Ji Hongjuan², DING Ping^{3△}

1. Department of Oncology, Zhengzhou Branch, 988 Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Zhengzhou, Henan 450042, China; 2. Department of Special Diagnosis, Kaifeng Branch, 988 Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Kaifeng, Henan 476000, China; 3. Department of Cardiology, Zhengzhou Branch, 988 Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Zhengzhou, Henan 450042, China

Abstract: Objective To investigate the effects of rituximab (RTX) combined with gemcitabine + dexamethasone + cisplatin (GDP) chemotherapy on thymidine kinase 1 (TK-1) level, platelet function recovery and overall survival rate in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Methods** 112 NHL patients treated in Zhengzhou Branch, 988 Hospital of PLA Joint Logistic Support Force from July 2009 to July 2016 were selected as the study subjects. According to the different treatment methods, they were divided into GDP group and R-GDP group, with 60 cases in GDP group and 52 cases in R-GDP group. The GDP group only received the GDP regimen, while the R-GDP group received RTX combined with GDP regimen. The levels of immunoglobulin (Ig) A, IgG, IgM, complement C3, C4, serum TK-1 and vascular endothelial growth factor (VEGF) were compared between the two groups before and after treatment, the changes of white blood cell (WBC) and platelet (PLT) at 1, 7 and 14 days before and after treatment were compared, and the clinical efficacy, overall survival rate at 5-year of follow-up and adverse reactions after treatment were compared. **Results** The levels of immunoglobulin and humoral complement in the two groups after treatment were lower than those before treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the GDP group, the levels of serum TK-1 and VEGF in the R-GDP group after treatment were lower than those in the GDP group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of WBC and PLT in R-GDP group 14 days after treatment were significantly higher than those in GDP group 14 days after treatment, the differences were

statistically significant ($P < 0.05$). There was a significant difference in the overall survival rate at 5-year of follow-up between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** RTX combined with GDP regimen in the treatment of NHL can effectively reduce TK-1 level, promote platelet recovery and improve overall survival rate.

Key words: rituximab; non-Hodgkin's lymphoma; thymidine kinase 1; platelet function; overall survival rate

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是一类高度异质性恶性肿瘤,占恶性淋巴瘤的90%以上^[1]。有研究显示大多数NHL来源于B细胞,其中95%以上的B细胞性淋巴瘤患者阳性表达CD20^[2]。目前,该病的治疗方法包括全身化疗、局部放疗、生物免疫学疗法等,而化疗是NHL的主要治疗手段^[3]。近年来,临床上常用的化疗方案是吉西他滨+地塞米松+顺铂(GDP)方案,虽取得一定疗效,但患者的治疗效果并不理想^[4]。利妥昔单抗(RTX)注射液是一种抗原嵌合型单克隆抗体,可特异性结合跨膜抗原CD20,启动介导淋巴B细胞溶解的免疫反应并抑制其增殖^[5],对B细胞型NHL有较好的疗效。本研究采用单独使用GDP方案或RTX联合GDP治疗NHL,比较两种治疗方法的临床疗效,比较不同治疗方法对患者胸苷激酶-1(TK-1)水平、血小板功能恢复及总生存率的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2009年7月至2016年7月解放军联勤保障部队第九八八医院郑州院区接受GDP方案或RTX联合GDP方案治疗的NHL患者112例作为研究对象。根据治疗方法的不同将研究对象分为GDP组(GDP方案治疗)和R-GDP组(RTX联合GDP方案治疗),其中GDP组60例,男性32例、女性28例,年龄35~75岁;R-GDP组52例,男性27例、女性25例,年龄28~71岁。两组患者性别、年龄一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)经病理学或细胞学检查确诊为B细胞型NHL,且CD20抗原呈阳性者;(2)患者无心、肝、肾等脏器异常类疾病,无化疗禁忌者;(3)无夜间盗汗、无感染发热38℃达3d以上、半年内体重减轻10%以上者;(4)预计生存时间 ≥ 6 个月者;(5)患者及家属知情同意。排除标准:(1)入组前2个月内接受过重大手术或手术伤口未愈合者;(2)合并获得性免疫功能缺陷综合征患者;(3)合并有呼吸系统疾病者;(4)既往接受过GDP方案或RTX方案治疗者;(5)孕期或哺乳期妇女。

1.2 治疗方法 (1)GDP组仅接受GDP方案治疗,具体治疗方法:第1、8天吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司,批号为国药准字:H20030105,规格:1.0 g)用100 mL 0.9%的氯化钠溶液稀释,静脉滴注30 min,用量为1 000 mg/m²;第1~3天顺铂(云南个旧

生物药业有限公司,批号为国药准字:H53021740,规格:2 mL:10 mg)用500 mL 0.9%的氯化钠溶液稀释,静脉滴注2.5 h,用量为25 mg/m²;第1~4天地塞米松(吉林敖东药业集团延吉股份有限公司,批号为国药准字:H22022889,规格:1 mL:5 mg)用100 mL 0.9%的氯化钠溶液稀释,静脉滴注30 min,用量为30~40 mg。化疗期间给予止吐、保护胃黏膜等基础治疗,若出现不良反应,适当减少用药剂量。R-GDP组在GDP组治疗的基础上联合RTX注射液(德国Roche Diagnostics GmbH,规格:100 mL:10 mg)用500 mL 0.9%的氯化钠溶液稀释,静脉滴注2.5 h,用量为375 mg/m²,1次/7天。21 d为1个周期,两组患者均连续治疗6个周期。(2)研究对象治疗前后取清晨空腹静脉血3 mL,离心,取上清液得其血清,采用免疫散射比浊法测量治疗前后免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM及体液补体C3、C4水平变化;采用威高生物试剂以酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测两组患者及各亚组患者治疗前后TK-1、血管内皮生长因子(VEGF)水平。

1.3 观察指标 (1)观察两组的临床疗效。根据国际NHL疗效评价标准判定临床疗效,完全缓解(CR):肿瘤完全消失,并连续保持28 d以上;部分缓解(PR):肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达50%,时间保持28 d以上;稳定(SD):肿瘤病变两径乘积缩小不超过50%,增大不超过25%,持续时间保持28 d以上;进展(PD):病变两径乘积增大超过25%或有新病灶出现。总有效率=(CR+PR)/总人数 $\times 100\%$ 。(2)观察研究对象治疗前后IgA、IgG、IgM、体液补体C3、C4水平和TK-1、VEGF水平变化。(3)记录两组患者治疗前及治疗后1、7、14 d白细胞计数(WBC)及血小板(PLT)变化情况;(4)记录两组患者治疗过程中的不良反应发生情况;治疗结束后采用电话随访及查阅病历的方法,比较两组患者治疗结束后随访5年的生存情况。

1.4 统计学处理 采用SPSS21.0统计软件进行数据分析,计数资料以例数和百分率表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 GDP组总有效率低于R-GDP组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后 Ig 及体液补体水平比较 两组患者治疗后 Ig 水平及体液补体水平较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 GDP 组比较,R-GDP 组治疗后 Ig 水平降低,差异无统计学意义($P>0.05$);与 GDP 组比较,R-GDP 组治疗后体液补体水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者的临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	PR	CR	SD	PD	总有效率
GDP 组	60	11(18.33)	14(23.33)	20(33.33)	15(25.00)	25(41.67)
R-GDP 组	52	15(28.85)	19(36.54)	14(26.92)	4(7.69)	34(65.38)
χ^2		1.727	2.337	0.541	5.924	6.286
<i>P</i>		0.189	0.126	0.462	0.015	0.012

表 2 两组患者治疗前后 Ig 及体液补体水平比较($\bar{x}\pm s$,g/L)

组别	<i>n</i>	IgA		IgG		IgM		C3		C4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
GDP 组	60	3.07±0.69	2.84±0.64 [*]	19.32±2.09	17.89±2.13 [*]	2.37±0.51	1.98±0.49 [*]	1.43±0.26	1.13±0.24 [*]	0.61±0.15	0.36±0.09 [*]
R-GDP 组	52	3.12±0.78	2.79±0.72 [*]	18.57±2.01	17.91±2.11 [*]	2.43±0.42	2.04±0.32 [*]	1.42±0.27	0.85±0.21 ^{*#}	0.61±0.19	0.21±0.05 ^{*#}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与 GDP 组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后 TK-1、VEGF 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	TK-1		VEGF	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
GDP 组	60	3.27±0.32	2.24±0.38 [*]	320.17±24.26	202.16±20.21 [*]
R-GDP 组	52	3.28±0.28	1.16±0.15 ^{*#}	321.33±25.31	115.24±19.52 ^{*#}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与 GDP 组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前、治疗后 1、7、14 d WBC 及 PLT 水平比较 与本组治疗前比较,两组患者治疗后 7 d WBC、PLT 降低,GDP 组治疗后 14 d WBC、PLT 降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 GDP 组治疗后 14 d 比较,R-GDP 组治疗后 14 d WBC、PLT 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者治疗过程中不良反应发生情况比较 两组患者治疗过程中不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

2.6 两组患者随访 5 年的生存情况比较 两组患者随访 5 年的总生存率比较,R-GDP 组高于 GDP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

2.3 两组患者治疗前后 TK-1、VEGF 水平比较 与治疗前比较,两组患者治疗后血清 TK-1、VEGF 水平较均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗后 GDP 组比较,R-GDP 组血清 TK-1、VEGF 水平较均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 4 两组患者治疗前和治疗后 1、7、14 d WBC 及 PLT 水平比较($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)

组别	<i>n</i>	治疗情况	WBC	PLT
GDP 组	60	治疗前	6.25±1.42	220.31±9.01
		治疗后 1 d	6.34±2.82	209.31±8.11
		治疗后 7 d	3.92±2.81 [*]	184.22±8.35 [*]
		治疗后 14 d	4.87±2.33 [*]	189.03±9.24 [*]
R-GDP 组	52	治疗前	6.21±1.46	229.62±7.62
		治疗后 1 d	6.35±2.89	210.01±5.99
		治疗后 7 d	3.87±1.84 [*]	180.48±4.09 [*]
		治疗后 14 d	6.18±1.53 [#]	220.83±7.13 [#]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与 GDP 组治疗后 14 d 比较,[#] $P<0.05$ 。

表 5 两组患者治疗过程中不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

组别	恶心呕吐	贫血	脱发	骨髓抑制	白细胞减少	血小板减少
GDP 组	17(28.33)	3(5.00)	19(31.67)	17(28.33)	9(15.00)	7(11.67)
R-GDP 组	17(32.69)	3(5.76)	18(34.61)	15(28.85)	10(19.23)	6(11.54)
χ^2	0.250	0.033	0.109	0.004	0.354	0.000
<i>P</i>	0.617	0.857	0.741	0.952	0.552	0.953

表 6 两组患者随访 5 年的生存情况比较[n(%)]		
组别	总生存率	总死亡率
GDP 组	13(21.67)	47(78.33)
R-GDP 组	21(40.38)	31(59.62)
χ^2	3.371	4.617
P	0.027	0.032

3 讨 论

NHL 是一种与免疫关系密切的淋巴造血系统恶性肿瘤,病变部位主要在淋巴结、胸腺及脾脏等部位,主要表现为盗汗、发热、消瘦等,发病率随年龄增长呈不断升高趋势,对患者的生命造成巨大威胁^[6]。目前,NHL 多采用 GDP 方案治疗,但研究结果显示,单独使用 GDP 治疗 NHL 临床疗效不够理想,长期生存率较低^[7],因此寻找有效的方案成为近年来临床研究的重中之重。RTX 是经药品监督管理局批准的可特异性结合 B 淋巴细胞表面 CD20 抗原的治疗惰性淋巴瘤药物^[8]。本研究采用单用 GDP 方案治疗或 RTX 联合 GDP 方案治疗 NHL,结果发现 RTX 联合 GDP 方案治疗 NHL 的总有效率高于单用 GDP 方案治疗,提示 RTX 联合 GDP 方案治疗 NHL 可提高临床疗效。

免疫球蛋白是免疫系统的组成成分,具有调节机体免疫功能和预防感染的重要作用^[9]。体液免疫在机体免疫中占有重要地位,体液补体水平升高时,体液免疫作用增强。本研究发现,两组患者治疗后免疫球蛋白水平及体液补体水平较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 GDP 组比较,R-GDP 组治疗后免疫球蛋白水平降低,差异无统计学意义($P>0.05$);与 GDP 组比较,R-GDP 组治疗后体液补体水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$),与凡治国^[10]研究结果一致,提示 RTX 不会对患者的免疫球蛋白水平造成影响,但可以降低机体的补体水平,原因在于患者免疫球蛋白水平较低时,体液免疫作用相应增强,体液补体水平升高,而 RTX 通过补体依赖性细胞毒作用,使补体水平降低。

TK-1 和 VEGF 是评估肿瘤发生发展的重要指标,其水平变化对判断预后具有重要意义^[11-12]。TK-1 参与细胞周期的调控,是合成嘧啶的关键性激酶,其水平的高低可反映细胞增殖情况。研究表明,当肿瘤细胞大量增殖时,TK-1 水平增高^[13]。VEGF 在淋巴血管的形成中发挥重要作用,有研究指出 VEGF 可促进血管细胞进行有丝分裂,降解基底膜和纤维蛋白^[14]。ELISA 法是将可溶性的抗原或是抗体结合到聚苯乙烯等固相载体上,利用抗原抗体反应专一性及酶催化放大作用进行定性及定量分析的技术^[15],因而能用来检测抗原和抗体。本研究结果显示,与治疗前

比较,两组患者治疗后血清 TK-1、VEGF 水平较均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 GDP 组比较,R-GDP 组治疗后血清 TK-1、VEGF 水平较均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示治疗后两组患者的 DNA 合成下降,细胞增殖速度减慢,肿瘤血管生成受到抑制,但 R-GDP 组的效果更显著,病情得到及时控制。

白细胞是一种免疫细胞,它可以清除入侵病原,保障机体的正常活动。血小板作为血液的主要成分之一,在止血,伤口愈合、炎症、血栓形成、肿瘤转移等过程中具有重要作用^[16]。焦咪等^[17]研究发现,血小板数目与血小板功能呈正相关,血小板聚集功能随血小板数目增加而增加。本研究结果显示,R-GDP 组治疗后 7 d WBC 及 PLT 水平与本组治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 GDP 组治疗后 14 d 比较,R-GDP 组治疗后 14 d WBC、PLT 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示 GDP 方案或 RTX 联合 GDP 方案治疗 NHL 均能降低患者的 WBC、PLT 水平,随着时间的推移,两组患者的 WBC、PLT 水平可有所回升,但 RTX 联合 GDP 方案治疗时,其回升速度较单独使用 GDP 快,降低了患者在危险期的感染、出血等风险。另外,本研究两组患者治疗过程中不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。但两组患者随访 5 年的总生存率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 RTX 联合 GDP 方案治疗不会增加患者的不良反应,却可提高患者的生存率。

综上所述,RTX 联合 GDP 方案治疗 NHL,在增加临床疗效的同时不会增加患者的不良反应,在临床实践中,选择合适的药物与治疗手段,减轻患者痛苦仍是研究的重点。

参考文献

[1] MERRYMAN R W,HOUOT R,ARMAND P,et al. Immune and cell therapy in non-hodgkin lymphoma [J]. Cancer J,2020,26(3):269-277.

[2] FOCOSI D,TUCCORI M,MAGGI F,et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and anti-CD20 monoclonal antibodies:what do we know after 20 years of rituximab[J]. Rev Med Virol,2019,29(6):e2077.

[3] NARKHEDE M,CHESON B D,NARKHEDE M,et al. Copanlisib in the treatment of non-Hodgkin lymphoma [J]. Future Oncol,2020,16(26):1947-1955.

[4] MORSCHHAUSER F,FLINN I W,ADVANI R,et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma:final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS) [J]. Lancet Haematol,2019,6(5):254-

265.

[5] VALERIUS T, RÖSNER T, LEUSEN J H W, et al. CD47 blockade and rituximab in non-hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(5):496-497.

[6] ANAGNOSTOU T, ANSELL S M. Immunomodulators in lymphoma[J]. Curr Treat Options Oncol, 2020, 21(4):28.

[7] ZHANG X, WANG B, TAO W, et al. Comparison of the efficacy and impact of GEMOX and GDP in the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. J BUON, 2020, 25(2):1042-1049.

[8] ROUGÉ L, CHIANG N, STEFFEK M, et al. Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab[J]. Science, 2020, 367(6483):1224-1230.

[9] HUI D S, LEE N, CHAN P K, et al. The role of adjuvant immunomodulatory agents for treatment of severe influenza[J]. Antiviral Res, 2018, 150(1):202-216.

[10] 凡治国. 利妥昔单抗联合 GDP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效及对患者免疫水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(4):658-660.

[11] LIU Z L, ZHU L L, LIU J H, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 and its association with tumor immune regulatory gene expression in hepatocellular carcinoma[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(24):25172-25188.

[12] MCCARTNEY A, MALORNI L. Thymidine kinase-1 as a biomarker in breast cancer: estimating prognosis and early recognition of treatment resistance[J]. Biomark Med, 2020, 14(7):495-498.

[13] DANG L, MA H, HEI A, et al. A meta-analysis of serological thymidine kinase 1 as a marker for colorectal benign and malignant tumor risk assessment[J]. Mol Clin Oncol, 2020, 12(5):440-450.

[14] LIU Z L, ZHU L L, LIU J H, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 and its association with tumor immune regulatory gene expression in hepatocellular carcinoma[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(24):25172-25188.

[15] OUYANG X, LIU T, ZHANG Y, et al. Ultrasensitive optofluidic enzyme-linked immunosorbent assay by on-chip integrated polymer whispering-gallery-mode microalser sensors[J]. Lab Chip, 2020, 20(14):2438-2446.

[16] VINHOLT P J. The role of platelets in bleeding in patients with thrombocytopenia and hematological disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(12):1808-1817.

[17] 焦咪, 陈衍, 姚煜, 等. 恶性肿瘤患者化疗前后血小板功能的变化观察[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(15):2485-2488.

(收稿日期:2022-03-29 修回日期:2022-09-20)

(上接第 2961 页)

参考文献

[1] HUA F, LI H, XIONG J, et al. Moxibustion for treating chronic pelvic inflammatory disease: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(35):e21925.

[2] WANG C, CHEN J, XIAO Y, et al. Guizhi Fuling wan for chronic pelvic inflammatory disease protocol: a protocol for systematic review and meta analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(51):e23549.

[3] 何小清, 汤岭梅. 红花如意丸联用甲硝唑联合治疗慢性盆腔炎的疗效及机制探讨[J]. 临床医学进展, 2019, 9(2):139-145.

[4] 丰有吉, 沈铿, 马丁, 等. 妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010:218.

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:243-152.

[6] 石进, 王科花. 对《中药新药治疗中风临床研究技术指导原则》中疗效评估的解读[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(9):973-975.

[7] 卢洁芳, 陈一红. 消炎逐瘀汤联合西药治疗慢性盆腔炎的临床研究[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(2):147-149.

[8] 胡古玲. 温阳化瘀汤对慢性盆腔炎患者血流动力学及炎性反应的影响[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(18):3065-3067.

[9] 王黎, 崔晓萍. 少腹逐瘀汤在妇科临床中应用举隅[J]. 现代中医药, 2016, 36(5):73-74.

[10] 赵芊, 祝光礼. 从“心主神志”论治心血管疾病[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(5):515-516.

[11] 方妍妍, 刘健, 万磊, 等. 1 658 例骨关节炎患者健脾化湿、补肾通络方药运用的队列研究[J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6(8):15-19.

[12] 李婷, 李方洁. 李方洁温阳活血辨治老年阳虚血瘀“迟脉”(心动过缓)[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(1):1-4.

[13] 熊英, 马宏莲. 血清 IL-6, IL-8 与宫颈 sIgA 联合检测对女性慢性盆腔炎的诊断价值研究[J]. 转化医学杂志, 2019, 8(4):218-221.

[14] 王薇, 颜纯钢, 刘锋, 等. 热敏灸联合血府逐瘀胶囊治疗气滞血瘀型慢性盆腔炎疗效及对血清 CA125、IL-8 和 TGF-β1 的影响[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(4):389-393.

[15] FROSEN J, CEBRAL J, ROBERTSON A M, et al. Flow-induced, inflammation-mediated arterial wall remodeling in the formation and progression of intracranial aneurysms[J]. Neurosurg Focus, 2019, 47(1):E21.

[16] ZOU W, GONG L, ZHOU F, et al. Anti-inflammatory effect of traditional Chinese medicine preparation penyanling on pelvic inflammatory disease[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266(1):113405.

(收稿日期:2022-01-27 修回日期:2022-08-06)