

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.23.018

紫杉醇联合顺铂治疗蒽环类耐药乳腺癌的疗效及对血清凋亡蛋白酶激活因子-1和增殖细胞核抗原水平的影响*

吴睿¹, 王峰², 刘杰²

(1. 首都医科大学附属北京朝阳医院检验科, 北京 100020; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070)

摘要:目的 探讨紫杉醇联合顺铂治疗蒽环类耐药乳腺癌的疗效, 以及对血清凋亡蛋白酶激活因子(Apaf-1)、增殖细胞核抗原(Ki-67)水平的影响。方法 选择北京朝阳医院2016年6月至2019年6月收治的紫杉醇+顺铂治疗的蒽环类耐药乳腺癌患者(研究组, 42例)和接受长春瑞滨治疗的蒽环类耐药乳腺癌患者(对照组, 42例), 3周为1个周期, 连续用药2个周期。结果 研究组患者治疗有效率为59.52%, 显著高于对照组的35.71% ($P < 0.05$); 研究组患者生活质量改善率为66.67%, 显著优于对照组的42.86% ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的Apaf-1水平均较治疗前显著上升, 而Ki-67下降 ($P < 0.05$), 且研究组上述指标与同期对照组相比差异显著 ($P < 0.05$); 治疗期间, 两组患者白细胞和血小板减少、恶心呕吐、贫血、脱发等发生率无显著差异 ($P > 0.05$), 静脉炎和肌肉关节疼痛发生率差异显著 ($P < 0.05$)。结论 紫杉醇联合顺铂治疗蒽环类耐药乳腺癌疗效显著, 可改善患者的生活质量, 且不良反应可耐受。

关键词: 紫杉醇; 顺铂; 蒽环类耐药; 乳腺癌; 凋亡蛋白酶激活因子-1; 增殖细胞核抗原

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)23-0066-04

Efficacy of Paclitaxel Combined with Cisplatin in the Treatment of Anthracycline-Resistant Breast Cancer and Its Effect on the Levels of Serum Apaf-1 and Ki-67

WU Rui¹, WANG Feng², LIU Jie²

(1. Department of Laboratory Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100020; 2. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100070)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of paclitaxel combined with cisplatin in the treatment of anthracycline-resistant breast cancer (BC) and its effect on the levels of serum apoptotic protease activating factor (Apaf-1) and proliferating cell nuclear antigen

*基金项目: 北京市优秀人才培养资助项目[2016000021469G211]。

第一作者: 吴睿, 女, 硕士研究生, 检验师, 研究方向为乳腺癌等恶性肿瘤的临床检验, (电子信箱) skucmph@163.com。

厂家的安神补脑胶囊功能指标成分含量差异可能与原药材质量差异及生产工艺有关, 不同品种、产地、采收季节的淫羊藿中淫羊藿苷含量差异显著。目前, 含量检测研究多采用单一成分测定的方法, 耗时、低效。本试验中采用在同一色谱条件下同时测定2个指标成分的方法, 操作简便, 效率高, 结果可靠, 为提升本制剂的质量标准提供了可靠依据。

3.5 方法评价

2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D葡萄糖苷和淫羊藿苷分别为处方中制何首乌和淫羊藿2味君药的指标性功效成分, 含量都较高, 均为水溶性物质, 溶出度好。前者具有调血脂、抗氧化、抗炎、提高学习记忆能力、保护神经细胞、保护血管上皮细胞等生物活性^[10-11]; 后者具有增强性腺功能、调节机体免疫、促进骨生长、延缓衰老、强心、降血压、抗心律失常、增加脑血流量、抑菌、抗病毒、抗炎、降血脂、抗肿瘤等多种作用^[4]。以其二者作为指标成分, 采用HPLC法进行质量控制, 方法简便、准确, 能更好地保证安神补脑胶囊的质量及疗效。

参考文献:

[1] 王隶书, 程东岩, 高军, 等. 安神补脑液质量标准的提高[J]. 中国药师, 2018, 21(11): 2056-2059.

- [2] 袁航, 曹树萍, 陈抒云, 等. 淫羊藿的化学成分及质量控制研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(24): 3630-3640.
- [3] 秦伟瀚, 刘翔, 张军, 等. 不同产地15个品种淫羊藿的质量评价[J]. 中成药, 2017, 39(9): 1889-1895.
- [4] 曾庆岳, 王云山. 淫羊藿药理作用研究进展[J]. 医药导报, 2012, 31(4): 462-465.
- [5] 郭宝林, 肖培根. 中药淫羊藿主要种类评述[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(4): 303-307.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 327-328.
- [7] 邓爱平, 方文韬, 周青昱, 等. 淫羊藿质量影响因素及质控对策分析[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 1062-1070.
- [8] 左建平, 安显辉. 不同采收季节的淫羊藿中朝藿定C和淫羊藿苷的含量比较[J]. 中国药业, 2014, 23(7): 13-15.
- [9] 王伟, 许祺, 杜秀芳, 等. 高效液相色谱法同时测定安神补脑液中淫羊藿苷和二苯乙烯苷的含量[J]. 河北科技大学学报, 2010, 31(5): 403-405.
- [10] 陈子卓, 徐宇航, 赵九洲, 等. 二苯乙烯苷抗氧化和抗炎作用的机制研究[J]. 癌变·畸变·突变, 2020, 32(2): 105-117.
- [11] 刘厚淳, 陈万生. 何首乌水溶性成分2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D葡萄糖苷的体外抗氧化作用研究[J]. 药理学杂志, 2000, 18(4): 232-237.

(收稿日期: 2020-03-09; 修回日期: 2020-06-16)

(Ki-67). **Methods** The patients with anthracycline-resistant BC who received paclitaxel + cisplatin(the study group, $n=42$) and patients with anthracycline-resistant BC who received vinorelbine(the control group, $n=42$) from June 2016 to June 2019 in Beijing Chaoyang Hospital were selected. The patients in the two groups were treated for 2 cycles continuously(every 3 weeks was a cycle). **Results** The effective rate of the study group was 59.52%, which was significantly higher than 35.71% of the control group($P < 0.05$). The improvement rate of the quality of life in the study group was 66.67%, which was significantly better than 42.86% in the control group($P < 0.05$). After treatment, the Apaf-1 level in the two groups was significantly increased compared with that before treatment, while the Ki-67 level was decreased($P < 0.05$), and the above indexes in the study group were significantly different from those in the control group at the same period($P < 0.05$). During the treatment, there were no significant differences in the incidence of leukopenia and thrombocytopenia, nausea and vomiting, anemia and alopecia between the two groups($P > 0.05$), but there were significant differences in the incidence of phlebitis and muscle joint pain between the two groups($P < 0.05$). **Conclusion** Paclitaxel combined with cisplatin is effective in the treatment of anthracycline-resistant BC, which can improve the quality of life of patients, and its adverse reactions were tolerable.

Key words: paclitaxel; cisplatin; anthracycline-resistance; breast cancer; apoptotic protease activating factor-1; proliferating cell nuclear antigen

乳腺癌为女性常见恶性肿瘤,随着生活方式、环境的改变,其发病率呈上升趋势,且趋向年轻化,严重威胁女性的生命安全^[1]。目前,临床手术治疗乳腺癌虽可切除病灶部位,但由于癌细胞扩散、转移等原因导致治疗效果欠佳,且术后易复发^[2]。蒽环类药物是治疗乳腺癌有效的药物,蒽环类药物联合治疗方案是治疗乳腺癌的最佳方案,但多次用药后部分患者会对其产生耐药性^[3-4]。对于蒽环类耐药患者,临床可选用的药物有紫杉醇、长春瑞滨、顺铂、多西紫杉醇等,与蒽环类药物无交叉耐药性^[5]。本研究中观察了紫杉醇联用顺铂治疗蒽环类耐药乳腺癌患者的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 6 月至 2019 年 6 月于首都医科大学附属北京朝阳医院接受紫杉醇 + 顺铂治疗的蒽环类耐药乳腺癌患者(研究组, 42 例)和接受长春瑞滨治疗的蒽环类耐药乳腺癌患者(对照组, 42 例)的临床资料。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。详见表 1。

纳入标准:经 CT 影像学检查和病理学检查确诊为晚期乳腺癌, 且使用蒽环类药物治疗失败或无效; 年龄 27 ~ 65 岁; 无手术指征。患者自愿参与本次研究, 研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

排除标准:失水过多; 骨髓机能减退; 严重肾功能损害; 临床资料不全; 存在化疗禁忌证。

1.2 方法

研究组患者给予紫杉醇 + 顺铂治疗, 为防止发生过

敏反应, 在使用紫杉醇治疗前 12 h 和 6 h 口服 20 mg 地塞米松片(广东华南药业集团有限公司, 国药准字 H44024469, 规格为每片 0.75 mg), 并于治疗前 30 ~ 60 min 肌肉注射 50 mg 苯海拉明(湖北科伦药业有限公司, 国药准字 H42021175, 规格为每支 1 mL : 20 mg), 静脉注射 300 mg 西咪替丁注射液(海南制药厂有限公司, 国药准字 H46020549, 规格为每支 0.2 g), 以 1 ~ 4 mg/kg 的速率静脉滴注。将紫杉醇注射液(北京协和药厂, 国药准字 H20083786, 规格为每支 10 mL : 60 mg)按 150 mg/m² 的剂量加入 500 mL 0.9% 氯化钠注射液, 第 1 天静脉滴注 3 h; 顺铂注射液(南京制药厂有限公司, 国药准字 H20030675, 规格为每瓶 50 mg)按 70 mg/m² 的剂量加入 500 mL 0.9% 氯化钠注射液, 第 2 ~ 4 天静脉滴注 1 h, 并给予止吐、水化、利尿等治疗。

对照组患者给予酒石酸长春瑞滨注射液(瀚晖制药有限公司, 国药准字 H20093689, 规格为每支 1 mL : 10 mg), 按 25 mg/m² 的剂量加入 100 mL 0.9% 氯化钠注射液, 于 15 ~ 20 min 内静脉滴注完, 第 1, 8 天给药 1 次; 静脉滴注 5 mg 地塞米松 + 250 mL 0.9% 氯化钠注射液冲洗静脉, 防止长春瑞滨对静脉的刺激。每次用药前均须检查外周血常规, 当粒细胞减少($< 2\ 000$ 个/mm³)时, 应停药至血常规恢复正常。

两组患者均以 3 周为 1 个周期, 连续用药 2 个周期。

1.3 疗效判定标准与观察指标

肿瘤相关指标:分别于治疗前、治疗 2 个周期后取患者空腹静脉血 5 mL, 使用离心机离心得血清, 使用酶联免疫检测仪检测血清中凋亡蛋白酶激活因子(Apaf-1)、

表 1 两组患者一般资料比较($n=42$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	肿瘤大小 ($\bar{X} \pm s$, cm)	TNM 分期[例(%)]			病理类型[例(%)]		
				Ⅲb 期	Ⅲa 期	Ⅲb 期	浸润性导管癌	浸润性小叶癌	其他类型
研究组	42.17 ± 4.57	21.56 ± 1.43	4.53 ± 0.48	20(47.62)	15(35.71)	7(16.67)	27(64.29)	12(28.57)	3(7.14)
对照组	41.95 ± 4.46	21.47 ± 1.38	4.47 ± 0.43	19(45.24)	17(40.48)	6(14.29)	25(59.52)	13(30.95)	4(9.52)
χ^2/t 值	0.223	0.293	0.603		0.228			0.260	
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05		> 0.05			> 0.05	

增殖细胞核抗原(Ki-67)水平。

临床疗效^[6]:完全缓解(CR),治疗后,肿瘤完全消失,维持1个月以上未出现新的病灶;部分缓解(PR),治疗后,肿瘤较治疗前缩小50%以上,维持1个月以上未出现新的病灶;稳定(SD),治疗后,肿瘤较治疗前缩小50%以下或增大25%以上,维持1个月以上未出现新的病灶;进展(PD),治疗后,肿瘤较治疗前增大25%及以上或出现新的病灶。总有效=CR+PR。

生活质量水平改善情况:治疗前后使用Karnofsky(KSP)量表^[7]对患者的生活精神状态进行评估,根据KSP评分增减情况进行评价,分为改善、减退和稳定。KSP得分较治疗前增加10分及以上,为改善;KSP得分较治疗前降低10分及以上,为减退;KSP得分较治疗前增加或降低小于10分,为稳定。

不良反应等级判断:记录治疗期间患者药品不良反应(如白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐等)发生情况,根据美国国立癌症研究所扩大通用毒性标准(NCI-CTC 3.0)^[8]分为5级,0级(无)、I级(轻度)、II级(中度)、III级(重度)、IV级(威胁生命)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;等级资料行秩和 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

由于乳腺上皮细胞受到癌变因子或致癌因子的作用,造成细胞基因突变使细胞快速增殖而发生癌变^[9]。蒽环类药物是治疗乳腺癌的首选方案,疗效肯定,但20%~30%的患者出现耐药情况^[7],会给后续治疗造成极大困难。联合用药是治疗耐药性乳腺癌的主要方案,紫杉醇联合顺铂治疗蒽环类耐药乳腺癌患者的有效率较高^[10]。

表2 两组患者近期临床疗效比较[例(%), $n = 42$]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
研究组	8(19.05)	17(40.48)	12(28.57)	5(11.90)	25(59.52)
对照组	3(7.14)	12(28.57)	18(42.86)	9(21.43)	15(35.71)
Z/χ^2 值	2.264				4.773
P	<0.05				<0.05

表3 两组患者生活质量水平改善情况比较[例(%), $n = 42$]

组别	改善	稳定	减退
研究组	28(66.67)	11(26.19)	3(7.14)
对照组	18(42.86)	17(40.48)	7(16.67)
Z/χ^2 值	4.805	2.229	
P	<0.05	<0.05	

表4 两组患者肿瘤相关指标比较($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n = 42$)

组别	Apaf-1		Ki-67	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	1.82 ± 0.49	6.45 ± 1.01*	55.65 ± 5.52	24.43 ± 2.36*
对照组	1.63 ± 0.44	4.82 ± 0.73*	55.54 ± 5.47	31.14 ± 3.51*
t 值	1.870	8.477	0.017	10.281
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

长春瑞滨是一种细胞周期特异性药物,作用于肿瘤细胞有丝分裂期,抑制微管蛋白的聚合及细胞有丝分裂而促进肿瘤细胞凋亡;同时,对轴突微管具有亲和力,可引发神经毒性^[11]。紫杉醇是一种植物类天然抗癌药物,可特异性与癌细胞微小血管的 β 位点结合,促使微管蛋白聚合,抑制其正常功能,干扰肿瘤细胞的有丝分裂,诱导细胞凋亡^[12];此外,还可刺激巨噬细胞表面的肿瘤坏死因子(TNF)因子受体,促进释放白细胞介素,调节免疫功能,对肿瘤细胞产生杀伤作用^[13]。顺铂是细胞周期非特异性药物,主要作用于细胞内DNA链上的碱基,通过使DNA链间或链内交联而造成碱基复制产生障碍,抑制肿瘤细胞的分裂,促使其凋亡,可用于细胞周期

表5 两组患者不良反应发生情况比较($n = 42$)

组别	白细胞减少(例)					总发生 [例(%)]	血小板减少(例)					总发生 [例(%)]	恶心呕吐(例)					总发生 [例(%)]	贫血(例)					总发生 [例(%)]
	0	I	II	III	IV		0	I	II	III	IV		0	I	II	III	IV		0	I	II	III	IV	
研究组	11	15	11	5	0	31(73.81)	26	8	6	2	0	16(38.10)	24	9	5	4	0	18(42.86)	19	12	6	5	0	23(54.76)
对照组	13	14	9	6	0	29(69.05)	25	9	5	3	0	17(40.48)	25	8	6	3	0	17(40.48)	18	10	8	6	0	24(57.14)
Z/χ^2 值	0.284					0.233	0.210					0.441	0.206					0.049	0.450					0.082
P	>0.05					>0.05	>0.05					>0.05	>0.05					>0.05	>0.05					>0.05

组别	脱发(例)					总发生 [例(%)]	静脉炎(例)					总发生 [例(%)]	肌肉关节疼痛(例)					总发生 [例(%)]
	0	I	II	III	IV		0	I	II	III	IV		0	I	II	III	IV	
研究组	6	22	9	5	0	36(85.71)	36	4	2	1	0	6(14.29)	20	15	5	2	0	22(52.38)
对照组	7	20	11	4	0	35(83.33)	28	7	4	3	0	14(33.33)	31	10	1	0	0	11(26.19)
Z/χ^2 值	0.048					0.091	1.839					4.200	2.676					5.151
P	>0.05					>0.05	>0.05					<0.05	<0.05					<0.05

的任意时相^[14]。治疗后, 研究组患者的有效率、生活质量缓解率均显著高于对照组, 表明研究组治疗效果更佳。这可能是因为紫杉醇与蒽环类药物无交叉耐药性, 且与顺铂联用药品不良反应重叠较少, 具有协同增效作用, 可增强抗肿瘤作用, 改善患者的生活质量。

大量研究表明, 乳腺癌患者体内存在 Apaf-1 低表达而 Ki-67 过高表达, 这与肿瘤的发生和发展密切相关^[15-16]。Apaf-1 是一种线粒体凋亡途径重要蛋白, 可通过调控线粒体 PI3K/Akt 信号传导途径发挥抑制肿瘤增殖的作用^[17]。Ki-67 是一种参与细胞周期调控的核蛋白, 可为 DNA 复制提供场所, 可反映肿瘤细胞增殖活性, 与恶性肿瘤的发生、发展、浸润、转移、复发及预后紧密相关^[18]。治疗后, 研究组患者的 Apaf-1 和 Ki-67 水平均优于对照组, 表明研究组用药方案更有助于控制肿瘤相关指标。这可能是因为紫杉醇和顺铂通过不同作用机制诱导使细胞 DNA 受损, 激发线粒体凋亡途径, 增加线粒体膜通透性使大量的细胞色素 C 释放进入细胞质, 细胞色素 C 与 Apaf-1 结合, 增加 Apaf-1 与 dATP/ATP 结合水平, 活化胱天蛋白酶-9 前体和胱天蛋白酶-3, 启动胱天蛋白酶系列级联反应, 发挥裂解核蛋白、细胞骨架而引发细胞凋亡^[19]; 同时, 紫杉醇和顺铂协同作用, 增强对肿瘤细胞的杀伤作用, 促进 Ki-67 水平下降。

本研究中, 两组患者用药后均出现不良反应, 主要表现为血液毒性反应, 其次为胃肠道反应、静脉炎、肌肉关节酸痛、贫血、脱发等, 均未发生治疗相关死亡, 经对症治疗后缓解。研究组静脉炎发生率低于对照组, 且肌肉关节酸痛发生率高于对照组, 这可能与长春瑞滨对患者静脉造成刺激及药物治疗剂量有关^[20]。建议在用药过程中采用深静脉置管进行输液, 输液期间抬高远端肢体而促进静脉回流, 以减少静脉炎的发生; 采用热敷、按摩或服用止痛药以缓解局部疼痛。

综上所述, 紫杉醇联用顺铂治疗蒽环类耐药乳腺癌疗效显著, 可改善患者的生活质量, 抑制肿瘤细胞增殖, 不良反应可耐受, 具有较好的应用价值。但本研究仅观察了近期疗效, 观察时间有限, 需作长期疗效观察。

参考文献:

- [1] 王朝峰. 来曲唑与紫杉醇、顺铂联合治疗转移性乳腺癌临床疗效评价[J]. 北方药学, 2018, 15(6): 74-75.
- [2] 陈达雷, 沈艳艳, 林传琦, 等. 乳腺癌术后局部-区域复发的治疗方案[J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(12): 929-932.
- [3] 陈平, 吴正升, 吴强, 等. 抑制自噬对乳腺癌阿霉素耐药的逆转作用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(5): 528-532.
- [4] 宋志刚, 庞东生, 李星缘. 卡培他滨联合吉西他滨治疗蒽环类耐药的转移性乳腺癌的效果比较[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(4): 459-461.
- [5] 杨思福, 黄建瑾. 吉西他滨联合长春瑞滨治疗耐药性晚期乳腺癌疗效观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2015, 30(5): 462-464.
- [6] 令晓玲. 复发转移乳腺癌联合化疗后卡培他滨维持治疗的临床研究[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(9): 644-648.
- [7] 刘芳, 曹德明. 来曲唑与紫杉醇联合顺铂治疗转移性乳腺癌的疗效观察[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(1): 44-46.
- [8] 罗海涛, 邹静荷, 古伟光, 等. 卡培他滨维持治疗对联合化疗有效的复发转移三阴乳腺癌的临床观察[J]. 重庆医学, 2015, 44(24): 3357-3359.
- [9] 石常庆. 表柔比星联合紫杉醇治疗乳腺癌的效果分析[J]. 白求恩医学杂志, 2018, 16(4): 61-62.
- [10] 纪春连, 李秀丽, 周少光, 等. 紫杉醇联合顺铂对阿霉素耐药晚期乳腺癌患者的疗效及护理方法[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(2): 101-102.
- [11] 张杰, 徐可, 王少龙. 吉西他滨联合紫杉醇方案与长春瑞滨单药方案治疗蒽环类耐药的转移性乳腺癌的临床观察[J]. 肿瘤预防与治疗, 2016, 29(1): 12-16.
- [12] 宋承霞. 紫杉醇联合奈达铂治疗局部晚期宫颈癌 75 例[J]. 中国药业, 2015, 24(17): 110-111.
- [13] 项庆增, 王磊. 紫杉醇联合顺铂治疗晚期复发转移乳腺癌的临床研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(8): 163-164.
- [14] 章耀鸿, 陈冰, 蔡奕, 等. 多西他赛与顺铂同步放化疗治疗中晚期食管癌及近期疗效比较[J]. 中国药业, 2015, 24(9): 103-104.
- [15] 张丙信, 赵霞, 陈雪, 等. 基底细胞样乳腺癌中 Apaf-1、Caspase-9 和 Bax 蛋白表达临床意义分析[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(1): 91-95.
- [16] MONTAGNA E, BAGNARDI V, VIALE G, et al. Changes in PgR and Ki-67 in residual tumour and outcome of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. Ann Onco, 2015, 26(2): 307-313.
- [17] 毕大明, 张洁, 史卫红, 等. 乳腺非特殊型浸润性癌组织中 apaf-1、caspase-3 及 ki-67 表达相关性及其临床意义[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(11): 1494-1498.
- [18] ARIMA N, NISHIMURA R, OSAKO T, et al. The importance of tissue handling of surgically removed breast cancer for an accurate assessment of the Ki-67 index[J]. J Clin Pathol, 2016, 69(3): 255-259.
- [19] 刘卓, 李晓凤, 张美云. Apaf-1 和 Ki-67 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(2): 133-136.
- [20] 黄丽艳, 鲍路明, 哈中高娃, 等. 紫杉醇、长春瑞滨联合顺铂方案治疗晚期乳腺癌的临床疗效[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(2): 251-253.

(收稿日期: 2019-12-29; 修回日期: 2020-04-08)