

加味逍遥颗粒对肿瘤相关性抑郁患者血清 IGF-1 的影响

康娜¹ 贾玫¹ 王晓星² 赵玮璿¹ 李雁¹ 杜怀棠¹

(1 北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科,北京,100700; 2 北京市普仁医院中医科,北京,100062)

摘要 目的:观察加味逍遥颗粒对肿瘤患者血清胰岛素样生长因子-1(Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1)的影响,探讨血清 IGF-1 与肿瘤相关性抑郁的关系。方法:采用自身前后对比法,以血清 IGF-1 水平为观察指标。结果:治疗前后肿瘤相关性抑郁患者血清 IGF-1 水平下降, $P < 0.05$ ($P = 0.041$),具有统计学意义。结论:加味逍遥颗粒能够降低肿瘤患者血清 IGF-1 水平, IGF-1 与肿瘤相关性抑郁呈正相关。

关键词 恶性肿瘤;肿瘤相关性抑郁;加味逍遥颗粒;IGF-1

Effect of Modified Xiaoyao Granules on the Serum IGF-1 in Tumor Patients

Kang Na¹, Jia Mei¹, Wang Xiaoxing², Zhao Weirui¹, Li Yan¹, Du Huaitang¹

(1 Dongzhimen Hospital of Beijing University Of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2 Beijing Puren Hospital, Beijing 100062, China)

Abstract Objective: To observe the effect of modified Xiaoyao granules on the serum IGF-1 of tumor patients, and explore the relationship between tumor related depression and serum IGF-1. **Methods:** Comparison before-after study, and the level of serum IGF-1 was observed. A total of 64 patients with cancer related depression were given continuous treatment of 2 courses (14 days for a course). **Results:** The serum IGF-1 level of cancer-related depression patients before treatment was obviously higher than that of normal small samples; after 28 days treatment, serum IGF-1 level of patients decreased, with statistical significance, $P < 0.05$ ($P = 0.041$). **Conclusion:** Modified Xiaoyao granules can reduce IGF-1 level. Verification of IGF-1 and cancer related depression is positively relevant.

Key Words Tumor; Cancer-related depression(CRD); Modified Xiaoyao granule; IGF-1

中图分类号:R271.19;R737.33 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.04.014

2012 年《中国肿瘤年报》显示中国肿瘤发病率为 285.91/10 万,每年新发病例 312 例,死亡率 180.54/10 万。肿瘤相关性抑郁是在对肿瘤进行诊断、治疗及其合并症处理的过程中引起患者失去个人精神常态的病理情绪反应。其发病率国外报道 3.7%~58%,国内报道 25%~75%^[1]。肿瘤相关性抑郁已成为恶性肿瘤患者最常见的情绪障碍^[2],几乎所有肿瘤患者都会经历不同程度的精神情绪困扰,严重者则出现相应临床症状,即肿瘤抑郁状态。肿瘤抑郁状态的主要临床特征是持久情绪低落或情感障碍,是指由于肿瘤疾病或治疗导致的抑郁状态,而不是疾病,即表现程度不超出或超出患者所能承受或自我调整能力,其结局主要是对肿瘤治疗以及生存质量产生不利影响,严重病例能够对生活和社会功能造成影响,但并不一定达到或符合精神疾病的诊断标准。其不良结局除影响肿瘤治疗外,也对患者生存质量及生存期产生不利影响。发病机制尚不清楚,诊断及治疗亦无金标准。本研究以血清 IGF-1 水平为观察指标,探索加味逍遥颗粒对血清 IGF-1 与肿瘤相关性抑郁的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2010 年 3 月至 2012 年 12 月期

间北京中医药大学东直门医院肿瘤血液科肿瘤患者为研究对象。共观察肿瘤相关性抑郁患者 64 例,进入统计学处理 62 例,其中诊断为轻度肿瘤相关性抑郁患者 39 例,中度 19 例,重度 4 例。进入统计学处理病例肺癌 15 例,结直肠癌 12 例,乳腺癌 9 例,胃癌 7 例,肝癌 6 例,卵巢癌、膀胱癌各 4 例,前列腺癌 2 例,子宫内膜癌、食管癌、胆囊癌各 1 例;男性病例 33 例,女性病例 29 例;年龄最大 80 岁,年龄最小 28 岁,平均年龄为 (65 ± 9.4) 岁;I 期 1 例,II 期 5 例,III 期 9 例,IV 期 47 例。

1.2 治疗方法 加味逍遥颗粒采用免煎颗粒(北京同仁堂药业有限公司),药物组成如下:柴胡 12 g、白芍 12 g、当归 12 g、白术 12 g、茯苓 12 g、薄荷 6 g、守宫 5 g、半枝莲 30 g。1 剂/d,早晚分服,2 周为 1 个疗程,连续 2 个疗程,每份病例共观察 3 次,分别在治疗第 1 d、第 14 d、第 28 d 评定一次。为确保治疗一致性,所有患者均没应用抗抑郁药。

1.3 疗效标准 应用酶联免疫法(ELISA)检测治疗前后 IGF-1 数值,依据试剂盒参考值范围,参考值为:109~240 ng/L,分别于治疗第 1、14、28 d 记录。

1.4 统计学方法 统计学分析自身前后比较用配对 t

检验,以 Paired - saples T Test 程序进行分析, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。统计数据以均数 $\pm$ 标准差表示($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS 13.0 软件包进行统计。

2 结果

治疗第 1、14、28 d 血清 IGF - 1 水平结果见表 1。Paired - saples T Test 结果提示:治疗第 1 d 与第 28 d 比较, $P < 0.05$ ($P = 0.041$),差异有统计学意义。

表 1 治疗第 1、14、28 d 血清 IGF - 1 水平结果

项目	治疗第 1 d	治疗第 14 d	治疗第 28 d
IGF - 1	249.61 $\pm$ 15.60	237.91 $\pm$ 18.45	224.09 $\pm$ 23.45 *

注: * $P < 0.05$ 。

3 讨论

抑郁是肿瘤患者最为常见的心理障碍,约有 10% ~ 60% 的癌症患者发生抑郁^[3]。抑郁情绪不但降低患者的生活质量,影响肿瘤治疗疗效,同时增加了医疗费用,故此抑郁对肿瘤发生发展的影响日益受到重视^[4]。肿瘤相关性抑郁发病机制仍不清楚,诊断、治疗亦无金标准。研究显示 GH 轴可以通过几条途径直接调节神经元细胞和神经胶质细胞间的作用从而影响睡眠、情绪及认知功能^[5]。虽然肿瘤相关性抑郁发病机制尚不明确,实验研究发现其与 IGF - 1 具有相关性。

IGF - 1 主要由肝细胞合成和分泌,具有内分泌、自分泌及旁分泌特性,对机体生长发育起着重要调节作用^[6]。人体血清 IGF - 1 主要由肝脏及少部分骨组织合成^[7]。血浆中 IGF - 1、IGFBP3 及酸不稳定亚单位(ALS)形成复合物参与血液循环,为机体提供 IGF - 1 储备^[8]。作为一种活性蛋白质,IGF - 1 在人体中具有内分泌代谢调节、舒张血管、促进骨骼合成代谢、促进生长、促进细胞分化及创伤修复等作用。同时,IGF - 1 对细胞增殖和凋亡具有双重调节功能,并且在临床上,它的异常伴随着多种慢性疾病或肿瘤倾向^[9]。血清 IGF - 1 受多种因素调节,目前已知 IGFBP 蛋白、GH、GC 等均对血清 IGF - 1 调节具有不可或缺的作用^[10-11]。此外,p53 作为不依赖 IGF - 1R 的旁路调节因子还可通过对 IGF - 1R 的下调作用影响血清 IGF - 1 的调节^[12]。在临床上 IGF - 1 与内分泌代谢疾病、心脏疾病、骨质疏松等多种疾病相关^[13-15]。同时对于伴有 IGF - 1 升高的癌症高危因素人群,可尝试通过下调其血清 IGF - 1 水平达到预防肿瘤疾病的目的^[16]。因此,利用这一因子,发挥其在诊断和治疗中的独特价值尤为重要。

IGF - 1 与肿瘤的发生发展过程密切相关。IGF - 1 可作为反映肿瘤细胞增殖能力的指标之一:武海

龙^[17]等研究 IGF - 1 表达与人脑膜瘤细胞增殖活性的关系结果表明 IGF - 1 在正常硬脑膜组、WHOI、II 和 III 级脑膜瘤组的表达强度不等,分别为 0%、(15.7 $\pm$ 12.8)%、(47.2 $\pm$ 11.7)和(62.9 $\pm$ 12.9),其差异均具有统计学意义($P < 0.05$),证实 IGF - 1 表达强度与脑膜瘤细胞增殖活性有关,二者在脑膜瘤的发生、增殖和恶化过程中可能起协同作用。Ki - 67 是一种增殖细胞相关的核抗原,其功能与有丝分裂密切相关,同 PCNA 一样是细胞增殖活性的标志^[18]。在多种肿瘤中发现 IGF - 1 表达与 ki - 67 存在相关性,如 Ewing 肉瘤中 ki - 67 与 IGF - 1 表达呈正相关^[19]。陈瑶^[20]等针对 IGF - 1 对受损血管内皮细胞存活和增殖进行研究,结果发现 IGF - 1 对受损血管内皮细胞的增殖有促进作用,同时可减少其细胞凋亡,促进内皮细胞修复。Gilmore^[21]等研究发现,IGF - 1 通过激活 EGFR,进一步活化 MARK 使 Bad 磷酸化发挥其抗细胞凋亡作用。已经证实纤溶酶原激活剂(pA)能明显活化胶原酶,进而影响基质,促进肿瘤生长和转移。其中整合素作为一种膜镶嵌蛋白在肿瘤浸润过程中促进肿瘤细胞与细胞外基质的相互作用^[22],而 IGF - 1 在肿瘤细胞浸润过程中也发挥着相似的作用^[23]。同时,IGF - 1 通过其受体 IGF - 1R 来实现在肿瘤转移中的作用。IGF - 1R 具有上调血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)的作用,而 VEGF 在新生血管的构建中起较强的作用,并具有高度的特异性^[24]。Reinmuth^[25]在基础动物试验中发现,IGF - 1 可以上调来自亲本细胞及载体转染细胞中 VEGF 的表达,证实了 IGF - 1 及其受体对于结肠癌中 VEGF 和血管生成的重要作用。

IGF - 1 与抑郁情绪的发生发展存在密切联系。郭瑞友^[26]等在研究发现,在老年抑郁患者中血清 IGF - 1 水平明显高于正常对照组,而通过针刺治疗后其血清 IGF - 1 水平明显下降($P < 0.05$)但仍高于正常对照组,证实 IGF - 1 在抑郁情绪患者血清中有较高水平。刘勇^[27]等针对癌症抑郁患者外周血 8 - OH - dG 和 IGF - 1 与抑郁关系的临床研究显示:抑郁组与对照组血清平均 IGF - 1 水平分别为(288.18 $\pm$ 52.62), (128.45 $\pm$ 34.34) ($P < 0.01$)。IGF - 1 水平在对照组、轻 - 中度抑郁组及严重抑郁组逐步增高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。赵金奇^[28]等在外周血 IGF - 1 检测对癌症相关性抑郁诊断作用的临床研究表明:抑郁组 IGF - 1 水平为(289.18 $\pm$ 52.62) ng/mL,对照组(129.45 $\pm$ 34.34) ng/mL,两组进行 t 检验,抑郁组显著高于对照组($P < 0.01$)。严重抑郁组、轻中度抑郁组

及对照组血清 IGF-1 水平分别是 (332.12 ± 31.95) 、 (246.24 ± 28.22) 、 (129.45 ± 34.34) 。对 3 组 IGF-1 数值进行方差分析,结果 $F = 300.475$, $P = 0.000$, 可以认为 3 组间 IGF-1 水平差异有统计学意义。说明外周血 IGF-1 水平在癌症相关性抑郁(CRD)中显著升高,且随 CRD 病情进展而增加,logistic 回归分析显示 IGF-1 是 CRD 发病的独立危险因素。李玉斌^[29]研究西酞普兰治疗抑郁症合并 2 型糖尿病及血清胰岛素样生长因子-1 水平的影响中将抑郁症患者随机分为西酞普兰治疗组及非治疗对照组,结果显示:实验组和对照组治疗前血清 IGF-1 浓度比较差异无统计学意义,治疗后 IGF-1 的浓度差异有统计学意义,且实验组治疗后较疗前浓度明显减小,治疗前后 IGF-1 变化与 HAMD 减分率呈正相关,即疗效越好,血清 IGF-1 浓度下降越明显。说明血清 IGF-1 水平可作为肿瘤相关性抑郁治疗疗效评定的敏感指标之一。

肿瘤相关性抑郁的发病机制不明确,动物实验发现其可能涉及神经、内分泌、免疫系统等方面。IGF-1 作为人体重要的内分泌激素,广泛参与恶性肿瘤的发生发展,并通过 GH 轴影响恶性肿瘤患者情绪功能。IGF-1 是恶性肿瘤相关性抑郁发病的危险因素,也可作为评价肿瘤相关性抑郁程度、治疗疗效的敏感观测指标。

本研究发现肿瘤相关性抑郁患者治疗第 1 d 血清 IGF-1 值 (249 ± 15.6) ng/L 明显高于小样本($n = 20$)正常对照组 (218.47 ± 9.46) ng/L,经加味逍遥颗粒治疗 28 d 后 IGF-1 水平为 (224.09 ± 23.45) ng/L 较治疗第 1 d 显著下降,具有统计学意义($P = 0.041 < 0.05$)。说明加味逍遥颗粒能够降低肿瘤患者血清 IGF-1 水平,改善恶性肿瘤相关性抑郁患者的抑郁障碍情绪。印证血清 IGF-1 可以作为一种生物学指标,对肿瘤相关性抑郁早期发现和病情监测具有一定临床意义。

参考文献

- [1] Uchitomi Y. Depression in cancer patients[J]. Nippon Rinsho, 2001, 59 (8): 1583-1587.
- [2] 韩秀华, 白向利, 张树芸. 心理干预对恶性肿瘤患者抑郁情绪的影响[J]. 河北医药, 2011, 33(11): 1747.
- [3] Stommel M, Given BA, Given CW. Depression and functional status as predictors of death among cancer patients[J]. Cancer, 2002, 94(10): 2719-2727.
- [4] 李武, 邓云龙. 癌症患者的抑郁[J]. 中国行为医学科学, 2002, 11(4): 474.
- [5] Lucio T, Grazia Gr. Doping with growth hormone/IGF-1, anabolic steroids or erythropoietin; is there a cancer risk[J]. Pharmacol Res, 2007, 55(5): 359-369.

- [6] Twigg SM, Baxter RC. IGF binding protein 5 forms an alternative ternary complex with IGFs and the acid labile subunit[J]. J Biol Chem, 1998, 273: 6074-6079.
- [7] Rosen CJ, Pollak M. Circulating IGF-1: New perspectives for a new century[J]. TEN, 1999, 10: 136-141.
- [8] Holman SR, Baxter RC. IGFBP-3: factors affecting binary and ternary complex formation[J]. Growth Regul, 1996, 6: 42-47.
- [9] 段宇. 胰岛素样生长因子-1 研究进展[J]. 国外医学: 内分泌分册, 2001, 21(6): 305-306.
- [10] Coverley JA, Baxter RC. Phosphorylation of IGFBPs. [J]. MolCellEndocrinol, 1997, 128: 1-5.
- [11] Koedan JA, Hoogerbrugge CM, Van SC. Differential regulation of IGF-binding proteins in rabbit costal chondrocytes by IGF-1 and dexamethasone[J]. J Endocrinol, 2000, 165: 557-567.
- [12] Neubergh M, Buckbinder L, Seizinger B, et al. The P53/IGF-1 receptor axis in the regulation of programmed cell death[J]. Endocrine, 1997, 138: 107-109.
- [13] Ren J, Samson WK, Sowers JR. Insulin-like growth factor 1 as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implication in heart disease[J]. J Mol Cell Cardiol, 1999, 15: 250-254.
- [14] Clauson PG, Brismar K, Hall K, et al. Insulin like growth factor-1 and insulin like growth factor binding protein-1 in a representative population of type 2 diabetic patients in Sweden[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1998, 58: 353-360.
- [15] Maccario M, Grottoli S, Camanni F, et al. IGF-1 levels in different conditions of low somatotrope secretion in adulthood: obesity in comparison with GH deficiency[J]. Muberva, 2000, 24: 56-66.
- [16] Tritos NA, Mantaos CS, Torrisi R, et al. Recombinant human growth hormone L: old and novel uses[J]. Am J Med, 1998, 105: 44-57.
- [17] 武海龙, 高文生, 张宇, 等. IGF-1 表达与人脑膜瘤细胞增殖活性关系[J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(1): 66-69.
- [18] 孙明霞, 梦雅平, 张军力, 等. ki-67 抗原在临床疾病中的作用[J]. 内蒙古医学杂志, 2009, 41(11): 1336-1337.
- [19] De Alava E, Panizo A, Antonescu CR, et al. Association of EWS-FLI1 type 1 fusion with lower proliferative rate in Ewing's sarcoma[J]. Am J Pathol, 2000, 156(3): 845-855.
- [20] 陈瑶, 伍亚民, 龙在云, 等. IGF-1 对受损血管内皮细胞存活和增殖的影响及其机制[J]. 中国老年学杂志, 2011, 3(31): 784-786.
- [21] Gilmore AP, Valentijn AJ, Wang P, et al. Activation of BAD by therapeutic inhibition of epidermal growth factor receptor and transactivation by insulin-like growth factor receptor[J]. J Biol Chem, 2002, 277(31): 27643-27650.
- [22] Brakebusch C, Bouvard d, Stanchi F, et al. Integrin in invasive growth[J]. J Clin Invest, 2002, 109(8): 999-1006.
- [23] Clemmons DR, Maile LA. Interaction between insulin-like growth factor-1 receptor and alphaVbeta3 integrin linked signaling pathways: cellular responses to changes in multiple signaling inputs[J]. Mol Endocrinol, 2005, 19(1): 1-11.
- [24] Stoeltzing O, Liu W, Reinmuth N, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by an insulin-like growth factor-1 receptor autocrine loop in human

荷增加,另外还会因为其体循环瘀滞以及组织灌注不足等情况,进一步对患者的缺血和缺氧症状加重,肺功能损伤逐步加重,并有循环中微血栓形成。同时肺心病急性发作期多由感染诱发,感染加重了缺氧和二氧化碳潴留的程度,导致肺动脉高压加重,右心负荷增加,并发右心功能不全,右心功能不全又加重了缺氧,肺动脉压力进一步增高出现了恶性循环^[8]。所以在对急性加重期矽肺合并肺心病患者实施治疗的时候,不但要对其进行抗感染、祛痰止咳以及解痉平喘等基础疗法,同时还需要对患者进行活血化瘀;改善微循环以及有效降低其血黏度,以此对其临床疗效提升。

矽肺合并肺心病患者都具有心肌慢性缺血、缺氧^[9],丹参多酚酸盐具有抗氧化和清除自由基作用,能稳定心肌细胞膜降低心肌耗氧量、抗心肌缺血及降低血黏度,从而发挥对血管内皮细胞的保护性,达到治疗目的。陆思静等^[10]研究发现,腹腔注射丹参注射液能抑制 BLM 所致肺纤维化大鼠的肺组织匀浆中脂质过氧化物(MDA)、羟脯氨酸(HYP)异常升高和谷胱甘肽(GSH)的下降,减轻其肺部的病理损伤,认为丹参在肺纤维化的治疗上具有清除氧自由基、抗脂质过氧化等作用。戴令娟等^[11]在研究过程中发现,采用丹参可以对氧自由基的生成进行减少,同时对患者血管内细胞实施保护,对患者因为缺氧引起的代谢紊乱进行有效有效改善,以此对肺纤维化实施治疗。谢更新等^[12]研究发现丹参多酚酸盐可以对保护脂质过氧化所导致的细胞膜损伤,以此对其血管内皮功能实施保护,间接的对其血小板和红细胞聚集产生抑制作用,从而有效降低其血液浓度,对其微循环进行改善,进一步改善其心功能和心脏供血^[13]。药理研究证明丹参多酚酸盐具有抑制血栓形成作用^[14]。同时有实验证明丹参多酚酸盐干预组镜下,其肺、肾等脏器炎症反应会有显著的改善,同时其微血栓发生率也会显著降低,患者的肺泡壁增厚和肺泡微陷程度会明显的减轻,从而有效改善患者微循环障碍以及炎症细胞浸润情况^[15]。众多试验结果显示丹参多酚酸盐可以溶解微血栓,对改善微循

环、提高心功能、纠正缺氧等方面具有确切疗效。我们通过实验证实丹参多酚酸盐治疗组患者咳嗽、咳痰、胸闷气紧、心悸、乏力、纳差症状明显减轻或消失,呼吸困难症状消失,症状改善率明显高于对照组;实验组全血黏度切变率明显降低,微循环得到有效改善;同时实验证实还可提高患者氧分压,降低二氧化碳分压,改善缺氧状态,对其肺动脉高压进行降低,另外还可以对患者出现的心肌酶异常情况进行纠正,改善其心肺功能,提高患者生活质量,值得推广。

参考文献

- [1] 孙秀霞,张昕. 煤工尘肺合并慢性肺源性心脏病 178 例临床分析[J]. 中国职业医学,2012,39(2):135-136.
- [2] 马骏. 实用尘肺病学[M]. 北京:煤炭工业出版社,2007:339.
- [3] 董衍军. 丹参多酚酸盐的临床应用[J]. 中国实用医药,2011,10(6):257-259.
- [4] 马骏. 实用尘肺病学[M]. 北京:煤炭工业出版社,2007:339.
- [5] 马骏. 实用尘肺病学[M]. 北京:煤炭工业出版社,2007:339-347.
- [6] 王吉耀,廖二元,胡品津,等. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:42.
- [7] 孙秀霞,张昕. 煤工尘肺合并慢性肺源性心脏病 178 例临床分析[J]. 中国职业医学,2012,39(2):135-136.
- [8] 马骏. 实用尘肺病学[M]. 北京:煤炭工业出版社,2007:342-346.
- [9] 杜冠华,张均田. 丹参水溶性有效成分丹酚酸研究进展[J]. 基础医学与临床,2000,20(5):394-398.
- [10] 陆思静,刘又宁,王化洲. 丹参对 BLM 所致大鼠肺纤维化保护作用的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2005,10(5):514.
- [11] 戴令娟,侯杰,蔡后荣. 中药和中西药结合治疗肺纤维化的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(2):130.
- [12] 谢更新,俞一心,戈升荣. 丹酚酸的药理作用研究进展[J]. 中药材,2002,25(9):683-686.
- [13] 张知新,高福云,李克明,等. 丹参酚酸 B 镁对自由基损伤人主动脉内皮细胞的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(6):521-524.
- [14] 帕提曼,包爱红. 丹参多酚酸盐治疗冠心病心绞痛 90 例疗效观察[J]. 中国社区医师,2011,13(277):168.
- [15] 穆德广,金发光,楚东岭,等. 丹参多酚酸盐治疗多脏器功能不全的实验研究[J]. 数理医药学杂志,2010,23(1):43-45.

(2013-11-01 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 445 页)

- pancreatic cancer[J]. Am J Pathol,2003,163(3):1001-11.
- [25] Reinmuth N, Liu W, Fan F, et al. Blockade of insulin-like growth factor I receptor function inhibits growth and angiogenesis of colon cancer[J]. Clin Cancer Res,2002,8(10):3259-2369.
- [26] 郭瑞友,赵丽霞,苏丽,等. 针刺治疗对老年卒中后抑郁患者血浆瘦素及胰岛素样生长因子-1 的影响[J]. 国际中医中药杂志,2012,23(1):254-256.

- [27] 刘勇,张灿珍. 癌症抑郁患者外周血 8-OH-dG 及 IGF-1 与抑郁关系的临床研究[D]. 昆明:昆明医学院,2008:14-16.
- [28] 赵金奇,刘勇,张灿珍,等. 外周血 IGF-1 检测对癌症相关性抑郁诊断作用的临床研究[J]. 实用癌症杂志,2008,23(4):363-364.
- [29] 李玉斌. 西肽普兰治疗抑郁症合并 2 型糖尿病及血清胰岛素样生长因子-1 水平的影响[J]. 中国药物与临床,2010,10(11):1299-1301.

(2013-11-27 收稿 责任编辑:王明)