

加味桂枝茯苓汤对子宫内膜异位症不孕患者疗效及妊娠影响及其部分作用机制的研究

张 鸢 蒋惠瑜

(海南医学院附属第二医院,海口,570311)

摘要 目的:使用加味桂枝茯苓汤治疗子宫内膜异位症不孕的患者,观察临床疗效及妊娠结局,同时试对其相关治疗机制进行探讨分析。方法:选取2016年1月至2017年1月海南医学院附属第二医院收治的子宫内膜异位症不孕的患者98例,按照随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组49例。对照组使用孕三烯酮口服治疗,观察组在此基础上加以加味桂枝茯苓汤口服治疗,2组疗程3个月。在治疗结束后观察2组患者的临床疗效,同时对2组患者血管内皮生长因子(VEGF)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、血清雌二醇(E_2)、孕酮(P)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和糖类抗原125(CA125)的含量进行分析,同时对2组患者进行为期12个月的电话随访,比较各组患者的妊娠结局。结果:1)治疗后对照组的总有效率为71.43%,观察组的总有效率为91.84%,观察组明显优于对照组($P < 0.05$);2)2组患者治疗后FSH、LH、 E_2 、P水平均较治疗前明显下降($P > 0.05$);与对照组比较,治疗后2组FSH、LH水平差异无统计学意义($P > 0.05$),而观察组 E_2 、P下降程度优于对照组($P < 0.05$);3)2组患者血清内VEGF、CA125、TNF- α 水平均明显降低($P < 0.05$),且观察组优于对照组($P < 0.05$);4)在对2组患者的随访显示,在1年内,对照组中有23例成功妊娠(妊娠率46.94%),观察组中38例成功妊娠(妊娠率77.55%),观察组明显优于对照组($P < 0.05$)。结论:加味桂枝茯苓汤可以有效改善子宫内膜异位症不孕患者的临床症状,提高其妊娠率,这可能与可调节患者体内激素及细胞因子水平有关。

关键词 加味桂枝茯苓汤;子宫内膜异位症;不孕;VEGF;CA125、TNF- α ;性激素;机制

Study on Clinical Efficacy and Partial Mechanism of Modified Guizhi Fuling Decoction on Endometriosis and Infertility

Zhang Yi, Jiang Huiyu

(The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy and pregnancy outcomes and to try to explore and analyze the related mechanism of treatment by treating endometriosis infertility patients with modified Guizhi Fuling Decoction. **Methods:** A total of 98 patients with endometriosis infertility treated in the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from January 2016 to January 2017 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, with 49 cases in each group. The control group was treated with gestrinone orally while the observation group was given Guizhi Fuling Decoction on the basis of the same treatment. The treatment course of both groups was 3 months. The clinical efficacy of 2 groups of patients was observed after the treatment, and the contents of vascular endothelial growth factor (VEGF), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), serum estradiol (E_2), progesterone (P), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in both groups were analyzed. A 12-month telephone follow-up was performed on both groups to compare the pregnancy outcomes of each group. **Results:** The total effective rate of the control group was 71.43%, and the total effective rate of the observation group was 91.84%. The rate of observation group was obviously superior to the control group ($P < 0.05$), and the levels of FSH, LH, E_2 and P in both groups were significantly decreased after the treatment ($P > 0.05$). Compared with the control group, there was no significant difference in the levels of FSH and LH between the 2 groups after treatment ($P > 0.05$), and the E_2 and P in the observation group decreased more than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of VEGF, CA125 and TNF- α in the serum of both groups significantly decreased ($P < 0.05$), and the observation group decreased more than the control group ($P < 0.05$). In both groups of patients, 23 patients in the control group had a successful pregnancy in 1 year (pregnancy rate 46.94%), and 38 patients in the observation group had a successful pregnancy (pregnancy rate 77.55%). The pregnancy rate of observation group was better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Jiawei Guizhi Fuling Decoction can effectively improve the clinical symptoms of infertile patients with endometriosis and improve their pregnancy rate, which may be related to the regulation of hormone and cytokine levels in the patients.

基金项目:海南省卫生计生厅卫生科研自筹项目(琼卫2013 自筹-16号)——海口地区人乳头瘤病毒高危型别感染的流行病学分析及治疗方法比较研究

作者简介:张鸢(1969.04—),女,本科,副主任医师,研究方向:妇产科疾病的研究,E-mail:360251355@qq.com

Key Words Modified Guizhi Fuling Decoction; Endometriosis; Infertility; VEGF; CA125, TNF- α ; Sex hormone; Mechanism
中图分类号: R271.14 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.029

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMS)是育龄期妇女多发病,正常生理状态下有生长能力的子宫内膜组织是在子宫腔被覆黏膜的部位生长的,当这一有生长能力的子宫内膜组织在子宫腔被覆黏膜以外的部位生长,则称之为子宫内膜异位。EMS的主要临床表现为痛经、不孕等。目前研究显示 EMS 在育龄女性的发病率中约为 7%~50%^[1],而这部分患有 EMS 的女性中不孕的发生率是未患有 EMS 女性的 20 倍^[2],而其中 36%~87%的内膜异位位于卵巢^[3]。在 EMS 的治疗中,除了缩小和去除病灶,改善 EMS 临床症状外,最重要的保有或提高 EMS 患者的生育功能。目前 EMS 的主流治疗方法是保守性手术治疗,但是仍然有一部分患者拒绝手术,仅靠药物进行防治,因此如果选择药物预防和治疗 EMS 也是目前妇科研究其中的一个难点。目前现代医学多采用激素类药物治疗 EMS,然而这类药物对人体性腺轴有较大影响和不良反应^[4];因此从中医的整体观和辨证论治入手,虽然古代医书中均未有子宫内膜异位症这一病名,然根据临床症状提示 EMS 属于“痛经”“癥瘕”的范畴,对这类疾病,中医学认为其基本病机为“肾虚血瘀,瘀阻胞宫”。基于此,本院结合古现代文献和名老中医的宝贵经验中,采用加味桂枝茯苓汤治疗 EMS 不孕患者,以期解除患者临床症状、提高患者生命质量和妊娠率,现具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月我院妇科、产科收治的子宫内膜异位症不孕患者 98 例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 49 例。其中对照组患者年龄 20~45 岁,病程 1~7.5 年。观察组患者年龄 20~45 岁,病程 0.75~8 年。2 组患者的年龄、病程、卵巢内囊肿位置分布等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

组别	平均年龄 (岁)	平均病程 (年)	卵巢内囊肿分布(例)	
			单侧	双侧
对照组($n=49$)	31.15 \pm 14.76	5.34 \pm 2.15	31	18
观察组($n=49$)	30.68 \pm 15.23	5.26 \pm 2.07	33	16

1.2 诊断标准 1) 西医诊断标准:参照中华医学会妇产科学分会制定的《子宫内膜异位症的诊断与治

疗规范》制定;2) 中医诊断标准:根据《中药新药临床研究指导原则》制定出本研究的中医诊断及症候标准进行制定^[5-6]。

1.3 纳入标准 1) 符合上述西医诊断标准和中医诊断标准中“气滞血瘀”者;2) 年龄 > 20 岁, < 40 岁的育龄妇女;3) 经过实验室检查如彩超、腹腔镜或病理等检查确诊为子宫内膜异位症者;4) 符合不孕症诊断,即患者夫妻同居超过 1 年、性生活正常,且未采取避孕措施而未孕,排除男性生殖功能障碍者;5) 自愿签署本研究相关知情同意书。

1.4 排除标准 1) 因先天性生理缺陷引起不孕者;4) 合并有子宫腺肌病、多发子宫肌瘤、多囊卵巢综合征、高泌乳素血症、甲状腺功能异常者;2) 合并有全身或其他脏器重大疾患者;3) 拒不签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1) 治疗期间未按规定用药或自行服用本研究外治疗药物者;2) 治疗期间出现严重不良反应者;3) 因故需退出治疗者。

1.6 治疗方法 1) 对照组患者予口服孕三烯酮胶囊(北京紫竹药业有限公司,国药准字 H19980020)治疗,2.5 mg/次,2 次/周。首次口服治疗选择在患者月经后第 2 天,3 d 后再服用第 2 次。2) 观察组在对照组的基础上,予以加味桂枝茯苓汤进行治疗,处方如下:桂枝 15 g、茯苓 15 g、淫羊藿 15 面 g、续断 15 g、炙甘草 6 g、牡丹皮 12 g、芍药 12 g、桃仁 12 g、莪术 9 g、水蛭 6 g、皂角刺 15 g、鳖甲 15 g、蒲公英 15 g、当归 12 g、郁金 10 g、陈皮 10 g。上药水煎服,分早晚温服 100 mL。2 组患者均治疗 3 个月,同时 2 组分别进行 1 年电话随访。随访截止日期为 2018 年 3 月 31 日。

1.7 观察指标

1.7.1 血液指标检测 分别在治疗前和治疗后,采集患者的清晨空腹静脉血液 10 mL,通过 3 000 r/min 离心后,取分离后的上清液置于 EP 管中待检。分别使用酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、糖类抗原 125(CA125)的水平。月经来潮后 3~5 d 采集患者的空腹静脉血 10 mL,以放射免疫法检测患者血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、血清雌二醇(E_2)、孕酮(P)的值。(ELISA 试剂盒均购自上海吉泰依科赛生物科技有限公司,相关检测均严格

按照操作说明进行。)

1.7.2 妊娠情况 所有患者术后均随访1年,随访截止日期为2018年3月31日。分别观察2组患者的妊娠情况。2组患者在治疗结束后1年内,在有意愿妊娠的情况下,均不采取任何避孕方式,必要时可使用辅助生殖技术如体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕,记录2组妊娠情况。

1.8 疗效判定标准 参照《中医病症诊断疗效标准》进行临床疗效的评定^[7]。显效:痛经等临床症状基本消失,盆腔包块明显缩小,在1年内得以受孕。有效:痛经等临床症状减轻,盆腔包块有所缩小,停药后3个月内症状未出现加重。无效:患者的临床症状无变化或加重,盆腔包块无变化或增大。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析,性别和临床疗效等计数资料用例或率表示,用 χ^2 检验;年龄、病程和体重指数、血流动力学指标和细胞因子指标等计量资料均用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行表示,组间比较运用 t 检验或秩和检验,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 治疗后对照组的总有效率为71.43%,观察组的总有效率为91.84%,观察组明显优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组临床疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
对照组($n=49$)	17	18	14	71.43
观察组($n=49$)	22	23	4	91.84

2.2 2组激素水平比较 分别对2组患者治疗前、后的激素水平进行检测,结果显示,2组患者治疗后FSH、LH、 E_2 、P水平均较治疗前明显下降($P > 0.05$);但与对照组比较,治疗后2组FSH、LH水平差异无统计学意义($P > 0.05$),而观察组 E_2 、P下降程度优于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.3 2组VEGF、CA125、TNF- α 水平比较 治疗后的结果显示2组患者血清内VEGF、CA125、TNF- α 水平均明显降低($P < 0.05$),且观察组优于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.4 2组随访情况比较 治疗结束后,分别对2组患者进行为期1年的电话随访,记录2组患者的妊娠人数。结果显示,在1年内,对照组中成功妊娠23例(妊娠率46.94%),其中行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)而受孕1例,观察组中成功妊娠38例(妊娠率77.55%),均为自然受孕。

3 讨论

EMS在中医学中属于“痛经”“癥瘕”“不孕”的范畴,中医认为这类疾病的基本病机主要是肾虚血瘀,由于肾虚血瘀而瘀血离经,阻塞胞宫脉络,故临床治疗时,应以补益肾气、活血化瘀为主。《金匱要略方义》中视桂枝茯苓汤为化瘀消症之缓剂,方中重用桂枝,助阳化气,散寒止痛,以桂枝温通血脉之功,助桃仁活血化瘀之力,助白芍养血和血;重用以茯苓之健脾和胃、淡渗利湿,《医学启源》:“利腰脐间血,和中益气”,寓有湿祛血止之用;以桃仁、牡丹皮活血化瘀,现代药理中桃仁一方面通过舒张血管增加血

表3 2组激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	E_2 (pmol/L)	P(nmol/L)
对照组($n=49$)				
治疗前	6.34 \pm 1.37	6.88 \pm 0.97	163.18 \pm 25.31	0.84 \pm 0.29
治疗后	5.01 \pm 1.09*	4.56 \pm 0.83*	142.45 \pm 20.16*	0.65 \pm 0.21*
观察组($n=49$)				
治疗前	6.28 \pm 1.42	6.79 \pm 1.06	165.29 \pm 25.87	0.86 \pm 0.31
治疗后	4.82 \pm 1.05* Δ	4.42 \pm 0.78* Δ	112.38 \pm 19.28* \blacktriangle	0.47 \pm 0.16* \blacktriangle

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P > 0.05$;与对照组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

表4 2组治疗前后VEGF、CA125、TNF- α 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	CA125(U/mL)
对照组($n=49$)			
治疗前	42.24 \pm 9.32	243.65 \pm 32.15	63.76 \pm 13.65
治疗后	29.77 \pm 6.20*	129.43 \pm 20.34*	35.92 \pm 10.76*
观察组($n=49$)			
治疗前	41.86 \pm 9.27	251.61 \pm 33.16	64.45 \pm 14.10
治疗后	23.38 \pm 5.89* Δ	98.37 \pm 18.66* Δ	27.34 \pm 10.13* Δ

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

流量,减少血管阻力而起到活血化瘀的作用,另一方面通过较佳的溶血、抑制血液凝固,起到改善血液循环的效用^[8];而牡丹皮能够通过抑制炎症反应组织的通透性达到在抗炎且不影响体液免疫功能的作用^[9];则等量之白芍,养血和血,祛瘀生新,倘若瘀血不去则新血不生,新血不生反加重瘀血;淫羊藿和续断补益肾气;莪术破血、行气、止痛,皂角刺活血消肿;鳖甲通经散结,均是血瘀经闭、症正癥瘕等症的常用药;蒲公英合当归清热散结,活血化瘀;水蛭破瘀血,化瘀生新,现代药理学认为其内含有水蛭素及蛋白质,通过改善血液黏稠度,发挥较佳的抗血液凝固的作用^[10];郁金、陈皮合助活血化瘀,理气止痛之功;炙甘草调和诸药。本研究采用加味桂枝茯苓汤联合孕三烯酮应用于子宫内膜异位症不孕患者,研究结果显示,治疗后对照组的总有效率为71.43%,观察组的总有效率为91.84%,观察组明显优于对照组。

基于加味桂枝茯苓汤对EMS不孕患者的临床疗效,进一步研究其疗效机制及对妊娠的影响。在EMS影响生育功能的机制主要有以下4个方面:1)由于EMS的异位种植、脉管新生而导致盆腔粘连的发生,进一步导致盆腔解剖组织结构发生变化,如EMS异位到卵巢部位,当粘连程度严重可能阻碍卵巢的排卵;而异位到输卵管部位,轻者引起其走行发生异常改变,影响输卵管正常拾卵及受精卵的运输而导致不孕;重者引起输卵管管腔阻塞,影响受精部位而导致不孕^[11-13]。2)EMS不孕患者会出现卵巢分泌激素的水平下降,进而导致卵母细胞质量较低,降低了卵巢产生卵子的水平,造成卵巢功能减退。有研究显示^[14-15]EMS不孕的患者比普通人群的绝经年龄更低,研究结果提示EMS不孕患者的卵巢储备功能比普通人群更低。本研究采集EMS不孕患者月经来潮后3~5d的静脉血检测内分泌性激素水平,这一阶段的性激素水平可以反映卵巢的功能状态,结果显示,2组患者治疗后FSH、LH、E₂、P水平均较治疗前明显下降;经过加味桂枝茯苓汤治疗后观察组E₂、P下降程度优于对照组,提示加味桂枝茯苓汤改善EMS不孕患者的卵巢功能状态。3)EMS卵子受精成功率与EMS严重程度有关联,研究者在进行体外受精周期过程中发现^[16],EMS不孕患者卵子的受精成功率远比非EMS不孕患者和正常人都更低,子宫内膜异位症评分Ⅲ-Ⅳ期的不孕患者卵子的受精成功率低于I-II期EMS不孕患者。研究者认为这一关联机制可能是多种因素综合引起

的,例如卵子的透明带出现功能异常,卵子与精子结合力不足等。4)内膜分子生物学功能水平异常,干扰着床或导致妊娠失败。如炎症因子TNF- α 是一种具有广泛生物活性的血管活性因子,研究表明TNF- α 参与机体的免疫防御,同时与多个生殖过程密切相关,其中包括卵巢的分泌、卵泡发育和轻症胚胎着床等^[17];EMS患者异位的子宫内膜组织中TNF- α 参与到免疫病理损伤过程中,它激活机体的免疫系统,增加巨噬细胞数量与活化程度,进而增强外周血液中淋巴细胞活性^[18]。EMS不孕患者子宫内膜的异位处需要新生血管的维持所需营养,而VEGF作为特异性血管通透性因子,结合血管内皮细胞上的受体,促进血管内皮细胞的增速生长,增加微血管的通透性,生产新生的血管。研究发现EMS不孕患者血清中VEGF的含量较非EMS不孕患者显著上升,且VEGF与患者EMS严重程度呈显著正相关^[19-20]。CA125是一种广泛分布于子宫内膜和子宫颈管内膜等组织的高分子糖蛋白,同时也是上皮性卵巢肿瘤的血清标志物,多数学者认为CA125与子宫内膜异位症的发生和发展密切相关^[21-22],当EMS子宫内膜组织破坏腹膜时,机体血液循环进入大量CA125,因此可通过监测外周血清CA125作为EMS早期诊断和病情检测的重要指标^[23]。本研究结果显示,治疗后的结果显示2组患者血清内VEGF、CA125、TNF- α 水平均明显降低,且观察组优于对照组,且观察组的妊娠率显著高于对照组。提示加味桂枝茯苓汤的临床疗效和妊娠影响可能与降低EMS不孕患者中VEGF、CA125、TNF- α 的表达水平有关。

综上所述,加味桂枝茯苓汤可以有效改善子宫内膜异位症不孕患者的临床症状,提高其妊娠率,这可能与可调节患者体内激素及细胞因子水平有关。

参考文献

- [1] Sanverdi I, Temizkan O, Vural F, et al. Primary vaginal endometrial stromal sarcoma associated with endometriosis: a case report with a review of the literature[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2016, 37(5): 717-721.
- [2] Brown J, Crawford TJ, Datta S, et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 5: CD001019.
- [3] Simitsidellis I, Gibson DA, PTK S. Animal models of endometriosis: Replicating the aetiology and symptoms of the human disorder[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32(3): 257-269.
- [4] Dai Y, Li X, Shi J, et al. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update

- [J]. *Reprod Health*, 2018, 15(1):82.
- [5] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊断与治疗规范[J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(9):645-648.
- [6] 孙学东. 对《中药新药临床研究指导原则》的理解及体会[J]. *中药新药与临床药理*, 1994, 10(3):1-5.
- [7] 梁文杰, 方朝义, 沈莉, 等. 实验诊断学在现行《中医病证诊断疗效标准》中的应用分析[J]. *河北中医药学报*, 2011, 26(2):47-48.
- [8] 杨长群, 汪向红, 蒋依伶. 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫内膜异位症疗效分析[J]. *河北医药*, 2015, 37(2):194-195.
- [9] 练鹏颖, 刘枚芳, 徐景利. 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫内膜异位症随机对照试验的 Meta 分析[J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 28(4):564-570.
- [10] 梁红艳, 许红英. 中药水蛭金汤对子宫内膜异位症患者血清 CA125 的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(18):1502, 1505.
- [11] He J, Chang W, Feng C, et al. Endometriosis Malignant Transformation; Epigenetics as a Probable Mechanism in Ovarian Tumorigenesis [J]. *Int J Genomics*, 2018, 2018:1465348.
- [12] Bullon P, Navarro JM. Inflammasome as a Key Pathogenic Mechanism in Endometriosis [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(9):997-1002.
- [13] 关菁, 郑兴邦. 子宫内膜异位症与输卵管功能异常性不孕[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 9(4):289-291.
- [14] Alvarado-Díaz CP, Núñez MT, Devoto L, et al. Iron overload-modulated nuclear factor kappa-B activation in human endometrial stromal cells as a mechanism postulated in endometriosis pathogenesis [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(2):439-447.
- [15] 赵冲, 赵焯. 子宫内膜异位症对卵巢储备功能的研究进展[J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(8):1165-1167.
- [16] Feng D, Menger MD, Wang H, et al. Luminal epithelium in endometrial fragments affects their vascularization, growth and morphological development into endometriosis-like lesions in mice [J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7(2):225-232.
- [17] Wang XM, Ma ZY, Song N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(9):2513-2518.
- [18] 高巍, 张莉, 翟丽丽, 等. IL-6、TNF- α 、VEGF、MCP-1 因子在子宫内膜异位症患者血清中的表达及临床意义[J]. *宁夏医科大学学报*, 2016, 38(6):696-698.
- [19] Gonçalves GA, Camargo-Kosugi CM, Bonetti TC, et al. p27kip1 overexpression regulates VEGF expression, cell proliferation and apoptosis in cell culture from eutopic endometrium of women with endometriosis [J]. *Apoptosis*, 2015, 20(3):327-335.
- [20] 喻长法, 叶丽君, 段达荣, 等. MMP-2、MMP-9 和 VEGF 在子宫内膜异位症中的表达及其意义[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(1):34-35.
- [21] Hirsch M, JMN D, Deguara CS, et al. Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 210:102-107.
- [22] 赵彩琴. 血清和腹腔液 CA125 在子宫内膜异位症和子宫腺肌症诊断中的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(1):58-59.
- [23] Foster W. Diagnosing endometriosis: CA125 rules in, but not out [J]. *BJOG*, 2016, 123(11):1769.

(2018-04-08 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2210 页)

- [2] International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [J]. 2014, 9(7):103022.
- [3] 张怀宝, 刘嘉湘. 益气养阴法治疗肺癌的研究进展[J]. *医药论坛杂志*, 2013, 33(12):142-144.
- [4] 卢凯, 陈新初. 抗癌扶正汤治疗晚期非小细胞肺癌患者近期疗效观察[J]. *中国中医药科技*, 2015, 22(3):315-316.
- [5] 李卫星. 参麦注射液联合吉西他滨化疗对晚期非小细胞肺癌生活质量的影响[J]. *山西医药杂志*, 2013, 56(20):1141-1143.
- [6] 支修益, 吴一龙, 马胜林, 等. 原发性肺癌诊疗规范(2011年版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(12):677-688.
- [7] Nishino M, Jagannathan J P, Ramaiya N H, et al. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know [J]. *AJR*, 2010, 195(2):281-289.
- [8] Basarik B, Göksel T, Erbaycu A E, et al. FACT-L (functional assessment of cancer therapy-lung) psychometric properties of the Turkish version of quality of life scale (validity and reliability) and determination using the clinic (Akkaya-1 project) [J]. *European Respiratory Journal*, 2013(42):4499.
- [9] 王小玲. 化疗治疗肿瘤的毒副作用及相应护理研究进展[J]. *中国医学创新*, 2013, 6(14):160-162.
- [10] 朱洁, 叶丽红. 中医药治疗肺癌概况[J]. *湖南中医杂志*, 2013, 29(2):137-138.
- [11] 刘安琪, 毕红霞. 八珍汤加减对肺癌化疗所致白细胞减少疗效及血清 IL-2 变化的临床研究[J]. *内蒙古中医药*, 2015, 34(5):49-50.
- [12] 蒋玥, 朱璞玉, 苏广, 等. 中医药防治恶性肿瘤化疗毒副作用的治则探讨[J]. *新中医*, 2013, 45(6):186-187.
- [13] 张星星, 童佳兵, 杨程, 等. 肺癌化疗毒副反应中西医探讨[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(1):152-155.
- [14] Datar I, Schalper K A. Epithelial-Mesenchymal Transition and Immune Evasion during Lung Cancer Progression: The Chicken or the Egg? [J]. *Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2016, 22(14):3422.
- [15] 周向群, 周志军, 周向荣. 八珍汤加减对老年晚期非小细胞肺癌患者的生活质量及免疫功能的影响[J]. *江西医药*, 2014, 29(11):1257-1259.

(2018-03-29 收稿 责任编辑:徐颖)