

• 论 著 •

CYP2A6、ALDH2、FOSL1 基因多态性对紫杉烷类 基础化疗胃癌患者疗效的影响^{*}

毛 灵,王立晖

江苏省丹阳市人民医院肿瘤内科,江苏丹阳 212300

摘 要:**目的** 研究细胞色素酶 2A6(CYP2A6)、乙醛脱氢酶(ALDH2)、FOS 样抗原 1(FOSL1)基因多态性对紫杉烷类基础化疗胃癌患者疗效的影响。**方法** 选取 2018 年 5 月至 2020 年 4 月于该院接受治疗的胃癌患者 152 例为研究对象,均接受紫杉烷类基础化疗,使用聚合酶链反应(PCR)扩增法分析患者的 CYP2A6、ALDH2、FOSL1 基因多态性。采用 Cox 比例风险模型评估各影响因素对化疗效果的影响,采用 Log-rank 检验比较不同基因型的生存情况。**结果** CYP2A6 基因有 3 个位点存在基因多态性,rs28399433(TT 型 96 例、TG 型 48 例、GG 型 8 例)、rs8192720(CC 型 110 例、CT 型 38 例、TT 型 4 例)、rs8192725(CC 型 105 例、CT 型 42 例、TT 型 5 例)。ALDH2 基因 rs671 位点 GG 型 124 例、GA 型 18 例、AA 型 10 例。FOSL1 基因有 2 个位点存在基因多态性,rs1892901(GG 型 94 例、GA 型 40 例、AA 型 18 例)、rs637571(GG 型 78 例、GA 型 62 例、AA 型 12 例)。152 例患者中化疗有效组 86 例,化疗无效组 66 例,两组患者的 TNM 分期、CYP2A6 rs8192725、ALDH2 rs671、FOSL1 rs1892901 基因型比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。TNM 分期(HR 值为 2.654)、CYP2A6 rs8192725 基因型(HR 值为 2.085)、ALDH2 rs671 基因型(HR 值为 2.960)以及 FOSL1 rs1892901 基因型(HR 值为 1.823)影响化疗结局($P<0.05$)。化疗结束后随访 1 年,死亡 36 例。CYP2A6 rs8192725 位点 CC 基因型、ALDH2 rs671 位点 GG 基因型、FOSL1 rs1892901 位点 GG 基因型的病死率均低于对应位点其他基因型,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 胃癌患者 CYP2A6、ALDH2、FOSL1 基因多态性可影响紫杉烷类基础化疗的疗效以及生存率,提示可根据患者基因型来指导个体化治疗。

关键词:细胞色素酶 2A6; 乙醛脱氢酶; FOS 样抗原 1; 紫杉烷; 胃癌; 基因多态性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.17.005

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2022)17-2070-05

文献标志码:A

Influence of CYP2A6,ALDH2,FOSL1 gene polymorphisms on the efficacy of taxane-based chemotherapy in patients with gastric cancer^{*}

MAO Ling,WANG Lihui

Department of Internal Medicine-Oncology,Danyang People's Hospital,
Danyang,Jiangsu 212300,China

Abstract: Objective To study the effect of cytochrome enzyme 2A6 (CYP2A6),aldehyde dehydrogenase (ALDH2),FOS like antigen 1 (FOSL1) gene polymorphisms on the efficacy of taxane-based chemotherapy in patients with gastric cancer. **Methods** A total of 152 patients with gastric cancer who were treated as research objects in the hospital from May 2018 to April 2020 were selected and all received taxane-based basic chemotherapy. Polymerase chain reaction (PCR) amplification method was used to analyze the CYP2A6,ALDH2 and FOSL1 gene polymorphisms of the patients. The Cox proportional hazard model was used to evaluate the influence of various influencing factors on the efficacy of chemotherapy,and the Log-rank test was used to compare the survival status of different genotypes. **Results** The CYP2A6 gene had 3 genetic polymorphisms,namely rs28399433(96 cases of TT type,48 cases of TG type,8 cases of GG type),rs8192720(110 cases of CC type,38 cases of CT type,4 cases of TT type),rs8192725(105 cases of CC type,42 cases of CT type,5 cases of TT type). There were 124 cases of GG type,18 cases of GA type,and 10 cases of AA type at rs671 of ALDH2 gene. There were 2 genetic polymorphisms in the FOSL1 gene,namely rs1892901(94 cases of GG type,40 cases of GA type,18 cases of type AA),rs637571(78 cases of type GG,62 cases of type GA,and 12 cases of type AA). Among the 152 patients,86 cases were in the chemotherapy-effective group and 66 cases were in the chemotherapy-ineffective group. There were statistically significant differences on the TNM staging,CYP2A6

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(31700444)。

作者简介:毛灵,男,主治医师,主要从事肿瘤内科方面的研究。

rs8192725, ALDH2 rs671, and FOSL1 rs1892901 genotypes between the two groups ($P < 0.05$). TNM staging ($HR = 2.654$), CYP2A6 rs8192725 genotype ($HR = 2.085$), ALDH2 rs671 genotype ($HR = 2.960$) and FOSL1 rs1892901 genotype ($HR = 1.823$) affected the outcome of chemotherapy ($P < 0.05$). A total of 36 patients died after 1 year follow-up. The mortality of CC genotype at CYP2A6 rs8192725, GG genotype at ALDH2 rs671 and GG genotype at FOSL1 rs1892901 was lower than that of other genotypes at the corresponding locus, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** CYP2A6, ALDH2 and FOSL1 gene polymorphisms in patients with gastric cancer could affect the efficacy and survival rate of taxane-based chemotherapy, suggesting that individualized treatment could be guided according to patients' genotypes.

Key words: cytochrome enzyme 2A6; aldehyde dehydrogenase; FOS like antigen 1; taxane; gastric cancer; gene polymorphism

胃癌是消化系统中常见的恶性肿瘤,病死率较高,研究发现 80% 以上的患者确诊时已进展至中晚期,且伴随广泛侵犯、远处转移,错过手术根治机会^[1]。化疗可以缓解晚期胃癌患者的症状,其中紫杉烷类细胞毒药物联合其他化疗药(铂类、氟尿嘧啶类)是治疗中晚期胃癌的标准化疗手段^[2]。肿瘤细胞的基因多态性使得肿瘤细胞呈现异质性,导致化疗药物疗效存在较大的个体差异,因此针对基因多态性调整化疗方案对于临床开展精准治疗具有重要指导意义。乙醛脱氢酶(ALDH2)、FOS 样抗原 1(FOSL1)均在肿瘤的发生、发展中发挥重要调控作用,如 FOSL1 为原癌基因 c-Jun、KRAS 的下游效应分子,可促进肿瘤细胞的增殖、分化,ALDH2 基因多态性与胃癌易感性存在相关性,突变可导致乙醛代谢异常,乙醛是严重致癌物质,在长期饮酒、食用辛辣和腌制食物的人群中 ALDH2 基因突变者具有更高的胃癌发生风险^[3-5]。细胞色素酶 2A6(CYP2A6)基因多态性影响 CYP2A6 肝药酶的表达、酶活性,可影响肿瘤化疗药物(5-氟尿嘧啶)的血药浓度,从而影响化疗药物的治疗效果^[6]。本研究通过检测 ALDH2、FOSL1、CYP2A6 基因多态性,并研究其与胃癌患者紫杉烷类基础化疗临床效果的相关性,探讨 3 者在胃癌治疗中的临床意义,为胃癌精准医疗探寻理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 5 月至 2020 年 4 月于本院接受治疗的 152 例胃癌患者为研究对象,均接受紫杉烷类基础化疗。本研究获得本院伦理委员会批准。纳入标准:(1)符合《胃癌诊疗规范(2011 年版)》^[7]中关于胃癌的诊断标准,经过病理切片、影像学检测确诊;(2)病理学分期为Ⅲ~Ⅳ期,不适合手术切除,至少有 1 个可测量病灶;(3)机体状况可耐受化疗,Karnofsky 评分 ≥ 60 分,预计生存期 ≥ 3 个月;(4)接受化疗后均可完成 1 年随访,所有患者均签署知情同意书。排除标准:(1)治疗过程中存在严重不良反应,如神经毒性、中性粒细胞降低、外周神经炎等,危及患者生命安全;(2)入组前接受过化疗;(3)合并其他危及生命的疾病;(4)严重心、肝、肾功能障碍;(5)哺乳期或孕产期妇女;(6)药物过敏或者不耐受。

1.2 治疗方法 紫杉烷类基础化疗,对于存在基因突变的患者,可联合靶向治疗,具体用药方案参照《胃癌的规范化治疗》^[8]中的常规推荐剂量。

1.3 基因型分析方法 治疗前抽取患者外周静脉血 3 mL,EDTA 抗凝处理,3 000 r/min 离心 5 min,取上清保存 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 待测。通过 QIAAMP DNA Blood Mini Kit 试剂盒提取血浆 DNA,根据 Genbank 发布的人 CYP2A6、ALDH2、FOSL1 基因序列,采用 Primer 5.0 软件分别对相关位点设计引物。聚合酶链反应(PCR)反应体系为 25.0 μL ,其中含 $10\times$ buffer 2.5 μL 、dNTPS 1.0 μL 、DNA 模板 1.0 μL 、引物 1.0 μL 、Taq DNA 聚合酶 0.4 μL 、ddH₂O 补足。扩增方法:95 $^{\circ}\text{C}$ 条件下预变性 5 min,94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 0.5 min,55 $^{\circ}\text{C}$ 退火 0.5 min,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 min,共 40 个循环。通过试剂盒回收目标片段,处理后通过 DNA 测序仪完成测定。

1.4 疗效评价 所有患者均接受紫杉烷类基础化疗 8 周,临床效果分为完全好转(CR)、部分好转(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。CR:肿瘤病灶消失,生命体征指标正常,且持续时间至少 4 周;PR:病灶面积缩小 $\geq 30\%$,持续时间至少 4 周;SD:病灶面积增加 $\leq 20\%$,减少 $< 30\%$;PD:病灶面积增加 $\geq 20\%$,或者出现新发病灶^[8]。总体客观缓解率 = (CR + PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行比较,采用 Log-rank 检验比较不同基因型的生存情况,采用 Cox 比例风险模型评估各因素对化疗效果的影响。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP2A6、ALDH2、FOSL1 的基因型及等位基因频率分布情况 CYP2A6 基因有 3 个位点存在基因多态性,rs28399433(TT 型 96 例、TG 型 48 例、GG 型 8 例)、rs8192720(CC 型 110 例、CT 型 38 例、TT 型 4 例)、rs8192725(CC 型 105 例、CT 型 42 例、TT 型 5 例)。ALDH2 基因 rs671 位点 GG 型 124 例、GA 型 18 例、AA 型 10 例。FOSL1 基因有 2 个位点存在基因多态性,rs1892901(GG 型 94 例、GA 型 40 例、

AA 型 18 例)、rs637571(GG 型 78 例、GA 型 62 例、AA 型 12 例)。以上各基因位点基因型的观测值、期望值符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。

2.2 临床疗效 152 例患者中 CR 24 例、PR 62 例、SD 44 例、PD 22 例,总体客观缓解率(CR+PR)为 56.58%(86 例)。

2.3 化疗疗效的单因素分析 依据治疗效果对患者进行分组,CR 和 PR 为化疗有效组(86 例),SD 和 PD 为化疗无效组(66 例)。两组患者的 TNM 分期、CYP2A6 rs8192725、ALDH2 rs671、FOSL1 rs1892901 基因型比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.4 影响化疗结局的多变量 Cox 模型 经过多变量校正,TNM 分期(HR 值为 2.654)、CYP2A6 rs8192725 基因型(HR 值为 2.085)、ALDH2 rs671 基因型(HR 值为 2.960)以 FOSL1 rs1892901 基因型(HR 值为 1.823)影响化疗结局($P<0.05$),见表 2。

表 1 化疗疗效的单因素分析(n/n 或 n)				
一般资料	化疗有效组 ($n=86$)	化疗无效组 ($n=66$)	χ^2	P
性别(男/女)	54/32	34/32	1.948	0.163
年龄			2.474	0.116
≥ 60 岁	20	23		
<60 岁	66	43		
吸烟			1.562	0.211
是	28	28		
否	58	38		
部位			0.242	0.886
胃窦	22	18		
胃体	30	22		
胃底	34	26		
TNM 分期			8.354	0.015
ⅢA 期	28	14		
ⅢB 期	40	24		
Ⅳ期	18	28		
紫杉烷类药物			1.505	0.471
紫杉醇	37	34		
多西紫杉醇	27	20		
其他	22	12		
联合化疗药物			0.365	0.833
铂类药物	41	30		
氟尿嘧啶类药物	30	26		
其他	15	10		
CYP2A6 rs28399433			2.525	0.112
TT 型	59	37		
TG+GG 型	27	29		
CYP2A6 rs8192720			0.416	0.519
CC 型	64	46		
CT+TT 型	22	20		
CYP2A6 rs8192725			5.448	0.020
CC 型	66	39		
CT+TT 型	20	27		
ALDH2 rs671			6.082	0.014
GG 型	76	48		
GA+AA 型	10	18		

续表 1 化疗疗效的单因素分析(n/n 或 n)				
一般资料	有效组 ($n=86$)	无效组 ($n=66$)	χ^2	P
FOSL1 rs1892901			5.272	0.022
GG 型	60	34		
GA+AA 型	26	32		
FOSL1 rs637571			1.604	0.205
GG 型	48	30		
GA+AA 型	38	36		

表 2 影响化疗结局的多变量 Cox 模型				
项目	回归系数	Wald	HR(95%CI)	P
TNM 分期	0.513	7.523	2.654(1.576~3.978)	0.015
CYP2A6 rs8192725	0.432	5.166	2.085(1.167~3.725)	0.020
ALDH2 rs671	0.396	7.980	2.960(1.623~4.353)	0.014
FOSL1 rs1892901	0.421	4.883	1.823(0.967~2.898)	0.022

2.5 CYP2A6、ALDH2、FOSL1 基因多态性对预后的影响 化疗结束后随访 1 年,死亡 36 例。CYP2A6 rs8192725 基因型 CC、其他(CT、TT)死亡人数分别为 20、16 例,生存曲线见图 1,不同基因型死亡率差异有统计学意义($\chi^2=4.039$, $P=0.045$)。ALDH2 rs671 基因型 GG、其他(GA、AA)死亡人数分别为 25、11 例,生存曲线见图 2,不同基因型病死率差异有统计学意义($\chi^2=4.622$, $P=0.032$)。FOSL1 rs1892901 基因型 GG、其他(GA、AA)死亡人数分别为 16、20 例,生存曲线见图 3,不同基因型病死率差异有统计学意义($\chi^2=6.051$, $P=0.014$)。

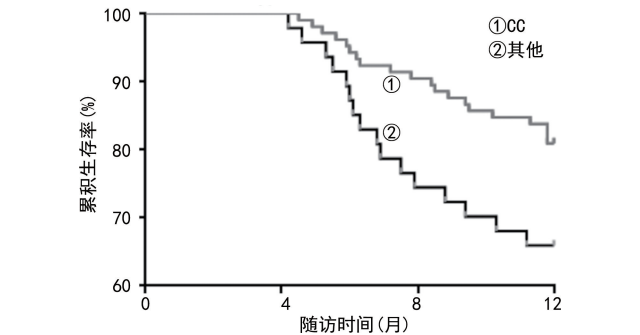


图 1 CYP2A6 基因 rs8192725 位点 CC 基因型、其他基因型的生存曲线

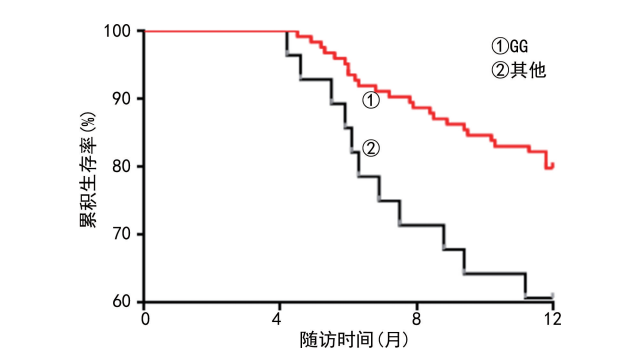


图 2 ALDH2 基因 rs671 位点 GG 基因型、其他基因型的生存曲线

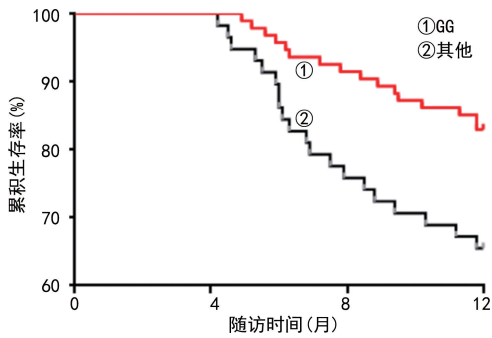


图 3 FOSL1 基因 rs1892901 位点 GG 基因型、其他基因型的生存曲线

3 讨 论

化疗是中晚期胃癌的常见治疗手段,其中紫杉醇联合铂类、氟尿嘧啶类药物已广泛用于晚期胃癌的治疗^[9]。多项研究发现,晚期胃癌患者接受以紫杉醇为基础的化疗方案,随访 3~5 年,病死率均较高,因此研究影响患者疗效的相关因素对于个性化治疗具有重要意义^[10-11]。基因多态性已成为影响化疗药物疗效、毒性等的重要因素,如 CYP2A6 突变导致肝药酶 CYP2A6 活性改变,突变型胃癌患者相对野生型患者具有更低的 5-氟尿嘧啶血药浓度,从而降低化疗药疗效^[12]。本次研究结果发现,CYP2A6 基因有 3 个位点存在基因多态性,rs28399433、rs8192720、rs8192725,其中 CYP2A6 rs8192725 基因型(*HR* 值为 2.085)是影响化疗结局的独立危险因素,携带突变等位基因的杂合子(*TC*)及突变纯合子(*TT*)对含紫杉烷类基础化疗方案的敏感率均低于野生纯合子(*CC*),且随访 1 年,CYP2A6 rs8192725 位点 *CC* 基因型的病死率显著低于其他基因型(*TC*、*TT*),表明等位基因 *T*→*C* 突变会降低化疗效果。杨铁健等^[13]研究发现,CYP2A6 rs8192725 位点基因突变可影响 CYP2A6 mRNA 的表达,从而影响胃癌患者术后接受以替吉奥为基础的辅助化疗的预后,因此可基于个体基因组差异而指导临床化疗方案的制订,从而实现化疗的最大生存获益。

醛类物质是严重的致癌物质,ALDH2 可促进乙醛、其他脂肪族醛转变成非毒性的乙酸盐,ALDH2 基因突变可影响转变效率,进而调控肿瘤的发生、发展,且研究已证实 ALDH2 基因多态性与胃癌易感性存在相关性^[13]。本次研究发现,ALDH2 rs671 基因型(*HR* 值为 2.960)是影响化疗结局的独立危险因素,携带突变等位基因的杂合子(*GA*)及突变纯合子(*AA*)对含紫杉烷类基础化疗方案的总体客观缓解率均低于野生纯合子(*GG*),且随访 1 年,ALDH2 rs671 位点 *GG* 基因型的病死率显著低于其他基因型(*GA*、*AA*),表明突变等位基因 *A* 会降低化疗效果。ALDH2 rs671 位点的野生纯合子(*GG*)具有正常的催化乙醛活性,突变杂合子型 *GA* 的催化乙醛活性下降,

而纯合突变则失去催化乙醛活性,乙醛可进一步导致 DNA 损伤,其中 *N*(2)-亚乙基-2-脱氧鸟苷为 DNA 损伤产物,故而突变型具有更高的肿瘤发生风险^[14]。研究认为^[15],ALDH2 rs671 位点的等位基因 *G* 突变为 *A*,使得谷氨酸突变成赖氨酸,导致相应蛋白质的结构功能域发生改变,增加了 DNA 损伤修复能力,故而此类患者对含紫杉烷类基础化疗药物的敏感性明显降低。

FOSL1 mRNA 可在胃癌、乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤中异常表达,体外研究证实鳞状细胞癌细胞系中 FOSL1 基因高表达,可促进肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭等^[16],其中胃癌高表达可调节 PI3k/Akt、p53 信号通路而促进胃癌的发生、发展。本次研究结果显示,FOSL1 基因的 rs1892901、rs637571 位点存在基因多态性,其中 FOSL1 rs1892901 基因型(*HR* 值为 1.823)与化疗结局密切相关,该位点纯合突变基因型(*GG*)病死率均低于其他基因型($P < 0.05$),表明纯合突变可降低紫杉烷类基础化疗疗效,增加胃癌患者死亡风险。FOSL1 基因编码的亮氨酸拉链蛋白参与 JUN 家族蛋白形成异聚体,调控肿瘤细胞的增殖、分化,卢敏莹等^[17]和刘凯华等^[18]通过体外细胞实验证实经 miR-200c-3p 靶向野生型 FOSL1 可增加乳腺癌对化疗的敏感度,过表达的 FOSL1 可上调乳腺癌细胞对化疗药物的耐受程度,结合本次研究结果可推测 FOSL1 基因 rs1892901 位点多态性影响胃癌对含紫杉烷类基础化疗药的灵敏度,从而影响胃癌患者的疗效。另外,本次研究存在一定局限性,纳入样本量有限,研究结果可能存在一定程度偏倚。ALDH2、FOSL1、CYP2A6 基因多态性在化疗灵敏度方面的相互作用尚不明确,所以下一步应该扩大样本量、多样性进行充分论证。

综上所述,胃癌患者 CYP2A6、ALDH2、FOSL1 基因多态性可影响紫杉烷类基础化疗的疗效以及生存率,提示可根据患者基因型来指导个体化治疗。

参考文献

- [1] 陈新华,林周盛,陈粤泓,等.晚期胃癌治疗的研究进展[J].中华消化外科杂志,2020,19(10):1111-1118.
- [2] 胡欢,王世焘,张国强,等.紫杉烷类药物在胃癌化疗中的应用进展[J].山东医药,2020,60(8):95-99.
- [3] JOO K S,SHIN C M,SUNG J,et al. Association between ALDH2 polymorphism and gastric cancer risk in terms of alcohol consumption: a Meta-analysis[J]. Alcohol Clin Exp Res,2021,45(1):6-14.
- [4] ZHU X,LIU H,XU Z,et al. Expression and clinical significance of FOS-like antigen 1 in gastric adenocarcinoma[J]. Pathol Res Pract,2019,215(6):152394.
- [5] JIANG Y,ZHANG J,WU Y,et al. Association between ALDH2 rs671 G>A polymorphism and gastric cancer

susceptibility in Eastern Asia[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60):102401-102412.

[6] EZZELDIN N, EL-LEBEDY D, DARWISH A, et al. Association of genetic polymorphisms CYP2A6 * 2 rs1801272 and CYP2A6 * 9 rs28399433 with tobacco-induced lung cancer: case-control study in an Egyptian population[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):525.

[7] 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范(2011 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 5(4):62-71.

[8] 刘凤林, 闵令强. 胃癌的规范化治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(3):235-239.

[9] DE VITA F, BORG C, FARINA G, et al. Ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer and prior trastuzumab: subgroup analysis from RAINBOW study[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(23):2723-2731.

[10] 梁寒. IV 期胃癌转化治疗的研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(2):107-111.

[11] ISHIGAMI H, FUJIWARA Y, FUKUSHIMA R, et al. Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus s-1 versus cisplatin Plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19):1922-1929.

[12] 刘桂举, 梅家转, 李瑞君, 等. CYP2A6 基因多态性对胃癌术后含 S-1 辅助化疗方案疗效的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 4(45):15-22.

[13] 杨铁健, 梅家转, 季节. 细胞色素 P4502A6 基因 rs8192725 多态性对胃癌术后患者化疗效果的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(1):5-9.

[14] 陈传萍, 李鲁平. ALDH2 基因 rs671 多态性与饮酒人群肿瘤易感性之间相关性的研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(1):113-116.

[15] ISHIOKA K, MASAOKA H, ITO H, et al. Association between ALDH2 and ADH1B polymorphisms, alcohol drinking and gastric cancer: a replication and mediation analysis[J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(6):936-945.

[16] 李超明, 张春宁, 李明尧, 等. 致癌转录因子 FOS 样抗原 1 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2020, 49(5):78-82.

[17] 卢敏莹, 贾小婷, 罗利云, 等. miR-200c-3p 靶向 FOSL1 增加乳腺癌细胞化疗敏感性[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2016, 32(12):1360-1365.

[18] 刘凯华, 付莉, 陈波, 等. 原癌基因 FOS 样抗原 1 基因多态性与胃癌易感性关系[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(3):437-439.

(收稿日期:2021-10-16 修回日期:2022-04-19)

(上接第 2069 页)

[12] NIEDZIELA J T, HUDZIK B, SZYGULA-JURKIEWICZ B, et al. Albumin-to-globulin ratio as an independent predictor of mortality in chronic heart failure[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(7):749-757.

[13] LING S, TIAN TIAN X, XIJUAN G, et al. Predictors of death within 6 months of stroke onset: A model with Barthel index, platelet/lymphocyte ratio and serum albumin[J]. *Nurs Open*, 2021, 8(3):1380-1392.

[14] LI J, PAN Y, XU J, et al. Residual inflammatory risk predicts poor prognosis in acute ischemic stroke or transient ischemic attack patients[J]. *Stroke*, 2021, 52(9):2827-2836.

[15] RYUSEI K, SOUSUKE S, KASUMI M, et al. Serum albumin, body mass index, and preceding xa and P2Y12 inhibitors predict prognosis of recurrent ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(5):1-6.

[16] 董子源, 王长德. 缺血性中风急性期中医辨证论治的研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 16(24):3708-3712.

[17] 陈星宇, 于子乔, 苏卓昇, 等. 急性缺血性卒中中西医结合诊治研究进展[J]. 吉林中医药, 2021, 41(10):1397-1400.

[18] 周卫东, 刘浩月, 邓小瑜, 等. 补阳还五汤合黄连解毒汤联合电针治疗脑梗死恢复期疗效观察[J]. 山西中医, 2022, 38(4):16-18.

[19] 张建博, 魏瑞鹏, 杨虹, 等. 同时电针拮抗肌与主动肌对中风后上肢痉挛患者运动功能的影响[J]. 中国针灸, 2022, 42(4):381-384.

[20] 夏昆, 周兰兰, 李亚军, 等. 急性脑梗死中西医结合治疗的临床价值研究[J]. 中国社区医师, 2022, 38(8):61-63.

[21] 何世明, 乐瑞, 杨栋彪. 康复训练结合电针及运动想象疗法治疗脑梗死偏瘫临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(1):110-111.

[22] 高嘉敏, 黄艳能, 谢亚青, 等. 电针联合康复训练治疗缺血性脑卒中后咽期吞咽障碍临床疗效的研究进展[J]. 中医临床研究, 2021, 13(36):52-54.

[23] SWITOŃSKA M, SŁOMKA A, KORBAL P, et al. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte ratio and Lymphocyte-to-Monocyte ratio with treatment modalities of acute ischaemic stroke: a pilot study[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(7):342.

[24] KUAN L, WANRONG F, YACONG B, et al. Effect of albumin-globulin score and albumin to globulin ratio on survival in patients with heart failure: a retrospective cohort study in China[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(7):e022960.

[25] 赵开雷, 宋卫东, 王洪涛. 脑梗死患者血清白蛋白、球蛋白水平及其比值变化相关研究[J]. 中国卫生产业, 2014, 11(32):150-151.

[26] 刘维洲, 翟萍. 脑梗死患者血清白蛋白、球蛋白水平及其比值变化研究[J]. 中华全科医学, 2009, 7(7):712-713.

(收稿日期:2021-12-29 修回日期:2022-04-26)