

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.12.015

❖ 临床研究 ❖

核素门控心肌灌注显像早期预测乳腺癌化疗后心脏毒性的临床价值

鹿存芝¹, 吴倩¹, 王亚楠¹, 鹿峰¹, 李向阳²

(徐州市中心医院, 1. 核医学科; 2. 放疗科, 江苏 徐州 221009)

【摘要】目的: 探讨核素门控心肌灌注显像 (GMPI) 对乳腺癌化疗患者心脏毒性的早期预测价值。**方法:** 选取 110 例乳腺癌化疗患者 (乳腺癌组) 和 60 名健康女性体检者 (对照组) 作为研究对象。乳腺癌组患者于化疗前和化疗后进行常规超声心动图及 GMPI 检查, 对照组于体检时完成常规超声心动图及 GMPI 检查; 观察乳腺癌组化疗前后超声心动图及 GMPI 参数 [相位直方图宽带 (BW)、相位标准差 (SD)、熵等] 变化, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 GMPI 参数对乳腺癌化疗患者心脏毒性的预测价值。**结果:** 乳腺癌组化疗前后常规超声心动图参数与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。化疗后, 乳腺癌组 BW、SD 和熵均高于化疗前和对照组 ($P < 0.05$), 高峰充盈率 (PFR)、静息灌注总积分 (SRS)、室壁运动异常积分 (SMS)、室壁增厚异常积分 (STS) 与化疗前及对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。根据随访 1 年, 根据患者是否发生心脏毒性构建 ROC 曲线, BW 预测的乳腺癌化疗后心脏毒性的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.755, SD 预测乳腺癌化疗后心脏毒性的 AUC 值为 0.778, 熵预测乳腺癌化疗后心脏毒性的 AUC 值为 0.737。**结论:** GMPI 相位分析获得的 BW、SD、熵参数可作为乳腺癌化疗相关心脏毒性的早期预测指标, 为临床防治提供参考。

【关键词】 乳腺癌; 化疗; 蒽环类抗肿瘤药物; 心脏毒性; 门控心肌灌注显像

【中图分类号】 R737.9; R730.41 **【文献标志码】** A

Clinical value of radionuclide gated myocardial perfusion imaging in early prediction of cardiac toxicity after chemotherapy in breast cancer

LU Cun-zhi¹, WU Qian¹, WANG Ya-nan¹, LU Feng¹, LI Xiang-yang²

(1. Department of Nuclear Medicine; 2. Department of Radiotherapy, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the early predictive value of radionuclide gated myocardial perfusion imaging (GMPI) for chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. **Methods:** A total of 110 patients with breast cancer (breast cancer group) and 60 female healthy subjects (control group) were selected. Patients in breast cancer group underwent routine echocardiography and GMPI examination before and after chemotherapy, while patients in control group underwent routine echocardiography and GMPI examination during physical examination. The changes of echocardiography and GMPI parameters [phase bandwidth (BW), phase standard deviation (SD), entropy, *et al*] before and after chemotherapy in the breast cancer group were observed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of GMPI parameters on cardiac toxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy. **Results:** There was no significant difference in routine echocardiographic parameters between the breast cancer group and the control group before and after chemotherapy ($P > 0.05$). Compared with before chemotherapy and control group, the BW, SD and entropy of breast cancer group after chemotherapy were significantly higher ($P < 0.05$). There was no significant difference in peak filling rate (PFR), total resting perfusion score (SRS), ventricular wall motion abnormality score (SMS), and ventricular wall thickening abnormality score (STS) after chemotherapy compared with those before chemotherapy and the control group ($P > 0.05$). The ROC curve was constructed according to whether the patients had cardiac toxicity at 1 year follow-up. The results showed that the AUC of BW for predicting cardiac toxicity after chemotherapy was 0.755, the AUC of SD for predicting cardiac toxicity after breast cancer chemotherapy was 0.778, the AUC of entropy prediction of cardiac toxicity after breast cancer chemotherapy was 0.737. **Conclusion:** BW, SD and entropy obtained by GMPI phase analysis can be used for early prediction of cardiac toxicity after chemotherapy in breast cancer, which can provide reference for clinical prevention and treatment.

【Key words】 Breast cancer; Chemotherapy; Anthracycline antitumor drugs; Cardiotoxicity; Gated myocardial perfusion imaging

基金项目: 江苏省徐州市科学技术局重点研发项目 (KC18194)

作者简介: 鹿存芝 (1973 -), 女, 硕士, 主任医师。E-mail: 13912045900@163.com

通讯作者: 李向阳。E-mail: Xiangyangli1974@163.com

乳腺癌发病率居于女性恶性肿瘤的首位,2018年全球乳腺癌新发病例约达210万,在所有女性恶性肿瘤中占比46.3%^[1]。近年来,随着综合治疗手段的改进,乳腺癌患者生存预后得到明显改善^[2]。蒽环类药物作为临床常用的广谱抗肿瘤药物,不但是乳腺癌术后辅助化疗的基础,而且对乳腺癌的综合治疗至关重要^[3]。然而,蒽环类药物具有心脏毒性等限制性,相比其他化疗药物,其心脏毒性风险增大5.43倍,并且心脏毒性严重程度随着化疗剂量累积而加重,心脏的不可逆性损伤和较高的心脏不良事件发生风险较高^[4]。因此,对乳腺癌患者化疗期进行心功能的严密监测尤为重要,可为化疗方案的调整和及时针对性干预提供重要指导。

既往临床主要采取血清心肌标志物检测、超声心电图检查等手段来进行化疗心脏毒性的评估,但这些手段的评估效能有限,且可重复性差^[5-6]。核素门控心肌灌注显像(gated myocardial perfusion imaging, GMPI)能够利用心肌有无灌注异常表现来直观呈现心肌损害程度,还能获得反映左心室收缩同步性的定量指标,且有着较好的重复性^[7]。刘艳等^[8]已证实GMPI对甲状腺癌患者治疗后心脏异常改变有诊断价值。但目前关于GMPI在乳腺癌化疗患者心脏毒性中的评估价值仍缺乏科学报道。为此,本研究拟探讨GMPI预测乳腺癌化疗患者心脏毒性临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年9月至2020年2月徐州市中心医院收治的110例乳腺癌化疗患者作为研究对象,年龄(52.47 ± 7.69)岁。纳入标准:(1)女性患者,确诊为乳腺癌;(2)采用相同化疗方案,即表柔比星+环磷酰胺,进行至少6个周期(以21d为1个周期)化疗;(3)入组前未接受放化疗治疗;(4)化疗前超声心动图无异常。排除标准:(1)先前存在心脏病史者;(2)合并其他严重基础疾病者;(3)伴其他恶性肿瘤者;(4)无法完成化疗周期者;(5)图像质量差者。另选取同期在本院进行体检的60名女性健康体检者作为对照组,年龄(51.26 ± 6.58)岁,超声心动图检查正常,排除心脏病史、糖尿病、高血压及心血管疾病。

1.2 仪器与方法

患者于化疗前及化疗6个周期后行常规超声心动图检查和GMPI监测。对照组于体检时完成常规超声心动图检查和GMPI监测。

1.2.1 超声心动图检查

采用GE vivid E95 超声

诊断仪和M5Sc探头(1.7~3.5 MHz),配有EchoPAC脱机软件。检查时,受检者均以左侧卧位进行检查,平静状态下,采用M5Sc心脏探头,得到心尖左心室两腔观切面、心尖四腔心切面等超声图像。利用Simpson双平面法进行心脏指标的测量,包括左室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左室舒张末期期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、左室收缩末期期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、短轴缩短率(fractional shortening, FS)及左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF),均取3次测量结果的平均值。

1.2.2 GMPI检查 仪器选择双探头SPECT/CT仪(T16型,德国Siemens Symbia),显影剂选择⁹⁹Tcm-甲氧基异丁基异腈(methoxy isobutyl isonitrite, MIBI),注射剂量设定为740~925 MBq。采集条件:心脏专用准直器,矩阵设定为128×128,能峰为140 keV,窗宽为20%,两探头之间呈90°,放大倍数为1.45,各旋转角度为90°,6°/帧,每帧进行35s的采集。利用迭代法进行重建,得到心脏短轴、垂直长轴和水平长轴的图像。对静息重建后的图像,采用Gedars定量关注SPECT软件分析,获得静息灌注总积分(summed rest score, SRS);对重建后的GMPI断层图像,采用Gedars定量门控SPECT分析,获得LVEF、LVEDV、LVESV、高峰充盈率(peak filling rate, PFR)、室壁增厚异常积分(ventricular wall thickening score, STS)、室壁运动异常积分(total integral ventricular wall motion score, SMS)以及左心室收缩同步性相关参数[相位直方图宽带(band width, BW)、相位标准差(standard deviation, SD)、熵],BW、SD、熵的数值越小,说明左心室有着越好的收缩同步性。

1.3 化疗后心脏毒性的判定

对患者进行1年的随访,随访方式为电话或门诊复查,每6个月评估1次心功能。蒽环类抗肿瘤药物导致心脏毒性诊断参照《蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013年版)》^[9]中相关标准:LVEF与基线相比下降至少5%到绝对值<55%,同时伴随有充血性心力衰竭症状;或者LVEF与基线相比下降至少10%到绝对值<55%,但无充血性心力衰竭症状。

1.4 统计学分析

应用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。服从正态分布的计量资料(LVEDd、LVEDV等)以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析,进一

步两两比较用 LSD-*t* 检验;非正态分布的计量资料 (SRS、SMS 等)用 $M (P_{25}, P_{75})$ 进行描述,差异性分析采用 Wilcoxon 秩和检验;GMPI 参数预测乳腺癌患者化疗后心脏毒性的效能用受试者工作特征 (ROC) 曲线进行分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 常规超声心动图参数的比较

与对照组相比,乳腺癌组化疗前后常规超声心动图参数比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 乳腺癌组化疗前后常规超声心动图参数与对照组的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEDd (mm)	LVED (mm)	LVEDV (mL)	LVESV (mL)	LVEF (%)	FS (%)
对照组 ($n = 60$)	47.21 ± 2.69	31.26 ± 1.58	104.36 ± 11.58	35.68 ± 3.68	64.48 ± 3.78	34.58 ± 1.79
乳腺癌组 ($n = 110$)						
化疗前	47.48 ± 2.85	31.35 ± 2.29	104.11 ± 12.62	35.21 ± 3.97	63.89 ± 4.12	34.75 ± 1.46
化疗后	47.64 ± 2.79	31.41 ± 2.66	102.45 ± 10.68	35.48 ± 3.65	63.21 ± 4.27	34.68 ± 1.59
<i>F</i> 值	0.051	0.875	0.799	0.064	2.011	0.978
<i>P</i> 值	0.983	0.446	0.478	0.977	0.186	0.389

2.2 GMPI 参数的比较

乳腺癌组化疗前 GMPI 参数与对照组相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。乳腺癌组化疗后 BW、

SD 和熵高于化疗前和对照组 ($P < 0.05$), PFR、SRS、SMS、STS 等参数与化疗前和对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 乳腺癌组化疗前后 GMPI 参数与对照组的比较 [$\bar{x} \pm s, M (Q1, Q2)$]

组别	PFR (EDV/s)	SRS (分)	SMS (分)	STS (分)	BW (°)	SD (°)	熵 (%)
对照组 ($n = 60$)	2.67 ± 0.65	0(0,1)	0(0,1)	0(0,1)	30.18 ± 5.18	8.49 ± 2.33	36.12 ± 5.23
乳腺癌组 ($n = 110$)							
化疗前	2.64 ± 0.61	0(0,1)	0(0,1)	0(0,1)	30.26 ± 5.47	8.68 ± 2.26	36.34 ± 5.76
化疗后	2.56 ± 0.58*#	0(0,1)	0(0,1)	0(0,1)	41.58 ± 8.45*#	10.46 ± 3.11*#	40.11 ± 4.89*#
<i>F</i> 值	1.152	1.511	0.187	0.112	13.541	9.514	7.551
<i>P</i> 值	0.214	0.113	0.894	0.896	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$,与化疗前相比。

2.3 GMPI 参数的 ROC 曲线分析

110 例乳腺癌患者中,随访 1 年共 32 例患者出现心脏毒性,发生率为 29.1%。以随访 1 年有无心脏毒性发生 (0 = 未发生,1 = 发生) 构建 GMPI 参数 (化疗后 3 个月) 预测乳腺癌患者化疗后心脏毒性的 ROC 曲线。结果显示,BW 预测的 ROC 曲线下面积 (aAUC) 为 0.755,敏感度、特异度分别为 84.4%、57.7%;SD 的 AUC 值为 0.778,敏感度和特异度分别为 62.5%、82.1%;熵的 AUC 为 0.737,敏感度和特异度分别为 69.8%、73.1%。见表 3 及图 1。

表 3 GMPI 参数预测乳腺癌患者化疗后心脏毒性的 ROC 曲线分析结果

参数	Cut-off 值	AUC 值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)
BW	>42.22	0.755	0.663 ~ 0.832	84.4	57.7
SD	>11.79	0.778	0.688 ~ 0.851	62.5	82.1
熵	>39.96	0.737	0.644 ~ 0.816	69.8	73.1

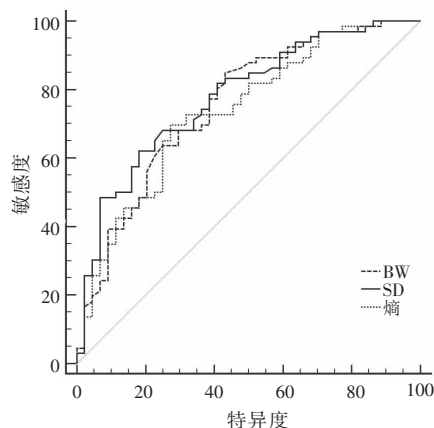


图 1 GMPI 参数预测乳腺癌患者化疗后心脏毒性的 ROC 曲线

3 讨论

目前关于蒽环类化疗药物诱发心脏毒性的病理机制最为认可的是氧化应激学说,蒽环类药物在体

内能够产生超氧离子,引起心脏抗氧化功能失衡,进而造成心功能不全^[10]。蒽环类化疗药物所致的心脏毒性随着化疗药物剂量的累积而加重,心脏不可逆性损伤也随之加重,因此对于乳腺癌患者应用蒽环类化疗药物治疗进程中,加强心功能监测尤为重要^[11-12]。

以往临床对于化疗所致心脏损害的评估,主要采用超声心脏参数 LVEF,但 LVEF 对心功能变化的敏感度较差,单纯通过 LVEF 变化难以准确反映化疗引起的心脏损伤^[13]。前期研究^[14]发现,心脏损害早期,患者出现的心肌损害属于亚临床状态,此时心肌损伤标志物、左心室功能等常规指标均不会有阳性改变,当损伤加重、心脏整体功能降低时,才会引起左心室功能相关指标的异常变化。本研究显示,乳腺癌患者化疗后常规超声心动图指标 LVEDd、LVED、LVEF 等相比化疗前均无明显改变,进一步说明常规超声指标难以反映心功能损害早期的亚临床状态。

既往文献^[15]报道,恶性肿瘤患儿在采用蒽环类化疗后,虽然左心功能正常,但左心室收缩不同步已经发生,这在一定程度上意味着左心室收缩不同步或许能够反映蒽环类化疗药物导致心脏损害。还有研究^[16]表明,乳腺癌术后患者在应用蒽环类抗肿瘤药物进行化疗的早期,左心室收缩功能尚处于正常时,其左心室部分节段的心肌便产生了收缩不同步的现象。而心室收缩同步性作为与心室功能密切相关的因素,心室机械运动的协调性异常可导致心肌整体收缩力降低,进而导致心功能降低^[17],因此,或许可通过评估左心室收缩同步性来评价化疗后心脏毒性损害的发生。GMPI 作为冠心病诊断重要无创影像学方法,不但能够实现左心室舒张、收缩功能的定量评估,其相位分析技术还能进行左心室收缩协调性的评估,并且可重复性好^[18];罗诗雨等^[19]研究结果表明,在冠心病相关心血管不良事件的预测上,GMPI 有重要应用价值;刘艳等^[8]发现,GMPI 技术可用于预测老年甲状腺癌患者行促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗后的功能异常。但目前鲜有将 GMPI 应用于肿瘤化疗后心脏毒性评估的报道。本研究将 GMPI 应用于乳腺癌患者化疗前后心功能变化的评估,结果显示,相比化疗前,化疗后 LVEF 无明显改变,而 BW、SD 和熵则显著增大,即左心室收缩同步性变差,与既往报道^[19]相符。由此进一步说明对于化疗导致心脏毒性的评估,左心室收缩不同步相比 LVEF 更优。分析其原因可能为:在初期,蒽环类药物主要是诱发局灶性心肌损伤,降低受累部位心肌运动幅度,而对其

他部位的正常心肌运动基本无影响,进而出现左心室收缩不同步的状况,而该时期左心室整体收缩功能尚未发生异常^[20]。

本研究进一步应用 ROC 曲线评价 GMPI 参数对乳腺癌化疗后心脏毒性的预测价值,结果显示, BW、SD、熵预测的 AUC 值分别为 0.755、0.778、0.737,均 >0.7,表明 GMPI 检测对乳腺癌化疗患者心脏毒性的早期预测有较高价值。

综上,GMPI 相位分析获得的反映左心室收缩不同步的定量指标(BW、SD、熵)可用于乳腺癌化疗后心脏毒性的评估,有助于早期预测心脏毒性风险,可为及时进行治疗方案的调整和心脏损害的早防治提供重要参考。

参考文献

- [1] Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] 胡夕春, 刘晓安, 刘真真, 等. 中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识 [J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(3): 120-125.
- [4] Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 337.
- [5] 吴芳芳, 王玲, 陈剑琼, 等. 三维斑点追踪技术联合血清肌钙蛋白评价蒽环类药物化疗后乳腺癌患者左心室收缩功能的改变 [J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(1): 114-118.
- [6] 柴玉娇, 袁建军, 朱好辉, 等. 超声压力-应变环技术评价乳腺癌化疗后心肌做功能力的改变 [J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28(10): 757-760.
- [7] Bois JP, Scott C, Chareonthaitawee P, et al. Phase analysis single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging (MPI) detects dyssynchrony in myocardial scar and increases specificity of MPI [J]. EJNMMI Research, 2019, 9(1): 11.
- [8] 刘艳, 石丽红, 谢新立, 等. 门控心肌灌注显像预测老年 DTC 患者 TSH 抑制治疗后心功能异常 [J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(11): 1633-1636.
- [9] 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会. 蒽环类药物心脏毒性防治指南 (2013 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(10): 925-934.
- [10] Mukai M, Komori K, Oka T. Mechanism and management of cancer chemotherapy-induced atherosclerosis [J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2018, 25(10): 994-1002.
- [11] 齐宇新, 刘姣, 何颖娜, 等. 乳腺癌术后蒽环类化疗药物致心脏损害的早期监测分析 [J]. 中国药房, 2017, 28(17): 2356-2359.
- [12] 郑国红, 杨海芳, 曹钢, 等. 血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF- β 1 水平在乳腺癌放疗相关心脏毒性早期预测中的应用价值 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36(11): 1458-1462.

- [13] Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, *et al.* Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: An expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) [J]. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2018, 19(4): 459-460.
- [14] Plana JC, Galderisi M, Barac A, *et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2014, 27(9): 911-939.
- [15] Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, *et al.* Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy [J]. *Heart*, 2010, 96(14): 1137-1141.
- [16] 伍婷婷, 姜凡, 张新书, 等. RT-3DE 技术评价蒽环类药物对乳腺癌患者左室收缩同步性的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(5): 653-656.
- [17] 高鹏帅, 郝应禄, 李燕萍. 心脏再同步化治疗的研究进展 [J]. *中国医师进修杂志*, 2017, 40(11): 1049-1052.
- [18] 谷珊珊, 陈刚. 心肌灌注显像半定量分析对不同缺血程度老年冠状动脉粥样硬化性心脏病的诊断价值 [J]. *首都医科大学学报*, 2021, 42(1): 26-30.
- [19] 罗诗雨, 姚雅明, 陈聪霞, 等. 门控心肌灌注显像相位分析预测冠心病主要心脏不良事件的价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(3): 136-141.
- [20] Okuma H, Noto N, Tanikawa S, *et al.* Impact of persistent left ventricular regional wall motion abnormalities in childhood cancer survivors after anthracycline therapy: Assessment of global left ventricular myocardial performance by 3D speckle-tracking echocardiography [J]. *Journal of Cardiology*, 2017, 70(4): 396-401.
- (收稿日期: 2022-06-25 修回日期: 2022-08-05)

(上接第 1557 页)

- [5] Niu XL, Jiang X, Xu GD, *et al.* DL-3-n-butylphthalide alleviates vascular cognitive impairment by regulating endoplasmic reticulum stress and the Shh/Ptch1 signaling-pathway in rats [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12604-12614.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 帕金森病基层诊疗指南(2019年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(1): 5-17.
- [7] 许莹, 王丹. Duopa 治疗帕金森病晚期患者的运动障碍及异动症的效果观察 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(3): 333-336.
- [8] Shi C, Zheng Z, Wang Q, *et al.* Exploring the effects of genetic variants on clinical profiles of parkinson's disease assessed by the unified parkinson's disease rating scale and the Hoehn-Yahr stage [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0155758.
- [9] Ren Y, Ma X, Wang T, *et al.* The cerebroprotein hydrolysate-I plays a neuroprotective effect on cerebral ischemic stroke by inhibiting MEK/ERK1/2 signaling pathway in rats [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 2199-2208.
- [10] 刘文萍, 李静, 彭颜晖, 等. 脑蛋白水解物注射液对老年帕金森患者的疗效分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(27): 5312-5314, 5330.
- [11] Yuhui W, Wentao Y, Li W, *et al.* The effect of butylphthalide injection on the cognitive function and the TLRs/NF- κ B pathway in hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 9578-9585.
- [12] 赵晓阳, 王小玲, 梁文娜, 等. 丁苯酞对帕金森小鼠模型细胞凋亡和氧化应激的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(16): 2209-2212.
- [13] 周海艳, 程勋矿, 许文芳, 等. 丁苯酞对帕金森病患者临床症状的影响 [J]. *中华全科医学*, 2020, 18(8): 1287-1289, 1323.
- [14] Lee Y, Lee S, Chang SC, *et al.* Significant roles of neuroinflammation in Parinson's disease: therapeutic targets for PD prevention [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(5): 416-425.
- [15] Bi Y, Lin X, Liang H, *et al.* Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in parkinson's disease: inhibition of T helper 17 cell differentiation and regulation of immune balance towards a regulatory T cell phenotype [J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 1383-1391.
- [16] Magistrelli L, Storelli E, Rasini E, *et al.* Relationship between circulating CD4⁺ T lymphocytes and cognitive impairment in patients with Parkinson's Disease [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 89(1): 668-674.
- [17] Kustrimovic N, Rasini E, Legnaro M, *et al.* Dopaminergic receptors on CD4⁺ T naive and memory lymphocytes correlate with motor impairment in patients with parkinson's disease [J]. *Sci Rep*, 2016, 22(6): 33738.
- [18] Bolte AC, Lukens JR. Th17 cells in parkinson's disease: the bane of the midbrain [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(1): 5-6.
- [19] Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(6): e13031.
- [20] 王小洪, 吴成豪, 周明瑶, 等. 弥罗松酞对帕金森病小鼠脑内炎症和氧化应激的调控作用 [J]. *神经解剖学杂志*, 2021, 37(6): 657-664.
- (收稿日期: 2022-08-19 修回日期: 2022-09-15)