

· 论 著 ·

HR⁺/HER2⁻乳腺癌新辅助化疗疗效与影响因素分析

吴玉婷, 朱娅, 左怀全

西南医科大学附属医院 四川省妇科与乳腺疾病中心, 四川 泸州 646000

摘要: **目的** 探讨激素受体阳性/人类表皮生长因子受体2阴性(HR⁺/HER2⁻)乳腺癌新辅助化疗(NAC)疗效及相关影响因素,为临床制定个体化治疗决策提供参考。**方法** 采用回顾性分析法,收集131例西南医科大学附属医院乳腺外科2015年至2019年初治行NAC的HR⁺/HER2⁻乳腺癌患者的临床病理资料,运用秩和检验和 χ^2 检验分析不同年龄、组织学分级、肿瘤大小、淋巴结状态、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、Ki-67表达程度、化疗方案及化疗周期与疗效的关系,用二分类Logistic回归模型分析疗效的影响因素,用ROC曲线计算出相关因素的最佳截断值,Kappa检验分析Miller-Payne分级与RECIST分级的一致性。**结果** 本研究中131例NAC患者中达病理完全缓解(pCR)率为3.6%,有效率为63.4%;多因素分析结果显示,ER高表达($OR=1.048, P<0.01$)、Ki-67低表达($OR=0.935, P<0.01$)、化疗周期少($OR=0.426, P<0.05$)为NAC疗效的独立危险因素;ROC曲线显示,ER、Ki-67表达和化疗周期预测NAC疗效的曲线下面积分别为0.774、0.780、0.821,最佳截断值分别为65.0%、22.5%和6周期;一致性检验提示,Miller-Payne分级与RECIST分级一致性较差(Kappa=0.335)。**结论** HR⁺/HER2⁻乳腺癌NAC的pCR率低,其中ER、Ki-67、化疗周期为NAC疗效的独立影响因素,ER $\geq 65.0\%$ 、Ki-67 $\leq 22.5\%$ 、化疗周期 ≤ 6 个时,NAC出现疗效较差可能性大,NAC后Miller-Payne分级与RECIST分级一致性较差。

关键词: 激素受体阳性; 人类表皮生长因子受体2阴性; 乳腺癌; 新辅助化疗; 疗效; 雌激素受体; Ki-67

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)07-0881-05

Effect and influencing factors of neoadjuvant chemotherapy for HR positive and HER2 negative breast cancer

WU Yu-ting, ZHU Ya, ZUO Huai-quan

Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

Corresponding author: ZUO Huai-quan, E-mail: 13982772996@163.com

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect and related influencing factors of neoadjuvant chemotherapy (NAC) for hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR⁺/HER2⁻) breast cancer, so as to provide reference for clinical individualized decision-making. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinicopathological data of 131 patients with HR⁺/HER2⁻ breast cancer received NAC for the first time from 2015 to 2019. The associations of curative effect with age, histological grade, tumor size, lymph node status, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), Ki-67, chemotherapy regimen and chemotherapy cycle were analyzed by using rank sum test and chi-square test. The influencing factors of curative effect were analyzed by dichotomous logistic regression, and the best cut-off values of related factors were calculated by ROC. Kappa test was used to analyze the consistency between Miller-Payne classification and RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) criteria. **Results** The pathological complete remission (pCR) rate was 3.6%, and the effective rate was 63.4% in 131 patients. Multivariate analysis showed that high expression of ER ($OR=1.048, P<0.01$), low expression of Ki-67 ($OR=0.935, P<0.01$), and few chemotherapy cycles ($OR=0.426, P<0.05$) were independent risk factors of NAC efficacy. ROC curve showed that the area under the curve for ER, Ki-67 expression and chemotherapy cycle to predict the efficacy of NAC were 0.774, 0.780, 0.821, and the best cut-off values were 65.0%, 22.5%, and 6 cycles, respectively. The consistency test suggested that the consistency between Miller-Payne classification and RECIST criteria was poor (Kappa=0.335). **Conclusions** pCR of NAC for HR⁺/HER2⁻ breast cancer is low, and high ER expression ($\geq 65.0\%$), low Ki-67 expression ($\leq 22.5\%$) and

chemotherapy cycles ≤ 6 are the independent risk factors of curative effect. The consistency between Miller-Payne classification and RECIST criteria is poor after NAC.

Keywords: Hormone receptor positive; Human epidermal growth factor receptor 2 negative; Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Efficacy; Estrogen receptor; Ki-67

近年来乳腺癌发病率逐渐升高,已成为中国女性发病率最高的恶性肿瘤,占女性新发肿瘤的15%^[1],由于其分子水平上高度的异质性,治疗方式也因人而异。对于中晚期乳腺癌,新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)后再行手术成为主要的治疗模式,NAC可以达到降期、增加手术切除率和保乳率的目的,同时还可检测肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,极大改善患者的生活质量及预后,对于NAC后达到病理完全缓解(pCR)的患者5年生存率也会显著提高^[2]。乳腺癌患者NAC总体有效率为60%~90%,但仍有10%~35%的患者效果疗效不佳,甚至在化疗期间发生疾病进展^[3]。激素受体阳性(hormone receptor positive, HR⁺)的乳腺癌患者对于NAC不敏感,pCR率为6%~12%,其中HER2阴性(HER2⁻)患者pCR率约7%^[4-6],有些初治可手术的患者若NAC后有可能失去手术机会。为此,本研究分析131例HR⁺/HER2⁻的乳腺癌患者的临床病理资料,探讨Luminal型乳腺癌NAC疗效的相关影响因素,为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2015年至2019年就诊于西南医科大学附属医院乳腺外科的131例II~IV期乳腺癌患者的临床病理资料。纳入标准:(1)女性;(2)化疗前行乳腺肿块粗针穿刺活检明确浸润性导管癌的诊断,且免疫组化提示HR阳性,HER2阴性;(3)入院前未行任何乳腺相关治疗;(4)接受至少2周期NAC;(5)有完整临床病理资料。排除标准:(1)双侧乳腺癌、炎性乳癌;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)化疗期间由于严重副反应终止化疗;(4)化疗后未接受手术治疗;(5)远处转移患者。

1.2 化疗方案 蒽环联合或序贯紫杉类化疗,多西他赛(T)+表阿霉素(E)+环磷酰胺(C)或者EC序贯T。(1)TEC方案:第一天,表柔比星90 mg/m²静脉滴注,环磷酰胺500 mg/m²静脉滴注;第二天,多西他赛75 mg/m²,静脉滴注;总疗程6周期。(2)EC-T方案:前4周期表柔比星90 mg/m²静脉滴注,环磷酰胺600 mg/m²静脉滴注;后4周期多西他赛100 mg/m²,静脉滴注;总疗程8周期。两种方案均21 d为

1个周期。

1.3 NAC前雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、Ki-67的检测及结果判断 本研究中131例患者NAC前肿块的粗针穿刺组织蜡块切片由本院病理科全自动免疫组化机进行检测,结果由2位具有3年以上工作经验的病理科医师判读。ER、PR、Ki-67判读:肿瘤细胞核染色为淡黄至棕黄色,于高倍光镜下随机选择5个视野,计算阳性细胞数占总细胞数的比例,取平均值作为判定依据。

1.4 疗效评估及分组 NAC疗程结束后进行评估。(1)临床疗效评估:按照实体肿瘤疗效评价标准RECIST 1.1版,完全缓解(CR)为所有目标病灶消失,全部病理淋巴结短径必须 < 10 mm;部分缓解(PR)为基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$;疾病进展(PD)为基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶;疾病稳定(SD)为基线病灶长径总和缩小但未到达PR或有增大未达到PD。本研究131例患者临床疗效病灶的评价均以磁共振检查为准。根据疗效评价结果分为有效组(PR+CR)和无效组(PD+SD)。(2)病理疗效评估按Miller-Payne分级:1级为浸润癌细胞无改变或仅个别癌细胞发生改变,癌细胞数量总体未减少;2级为浸润癌细胞轻度减少,但总数量仍高,癌细胞减少不超过30%;3级为浸润癌细胞减少介于30%~90%;4级为浸润癌细胞显著减少超过90%,仅残存散在的小簇状癌细胞或单个癌细胞;5级为原肿瘤床部位已无浸润癌细胞,但可存在导管原位癌。将5级视为pCR。

1.5 统计学方法 使用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料不满足正态分布,采用中位数(第1四分位数,第3四分位数) $[M(Q_L, Q_U)]$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料采用构成比或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用ROC曲线评价各指标的预测价值并计算截断值,通过二分类Logistic回归模型分析疗效的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析 131例患者中有效组83例(63.4%),中位年龄47岁,ER中位值为60.0%,PR中位值为30.0%,Ki-67中位值为30.0%,中位化疗

周期为7个周期;无效组48例(36.6%),中位年龄47.5岁,ER中位值为90.0%,PR中位值为70.0%,Ki-67中位值为20.0%,中位化疗周期为4个周期。两组ER、PR、Ki-67、化疗周期比较差异有统计学意义($P < 0.01$),提示可能为疗效的影响因素,但是并未控制混杂因素的干扰,故还需要进行多因素回归分析,以控住混杂因素的干扰,找到影响疗效的独立的影响因素。两组年龄、组织学分级、肿瘤大小、淋巴结情况、化疗方案比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 多因素分析 ER高表达($OR = 1.048, P < 0.01$)、Ki-67低表达($OR = 0.935, P < 0.01$)、化疗周期少($OR = 0.426, P < 0.01$)为NAC疗效的独立危险因素。提示Ki-67高、化疗周期多时,患者对NAC治疗的反应性好。见表2。

2.3 ER、Ki-67、化疗周期预测NAC疗效的ROC曲线

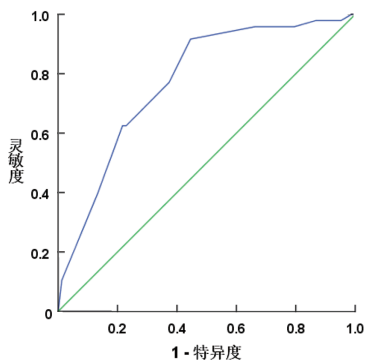


图1 ER预测NAC疗效的ROC曲线

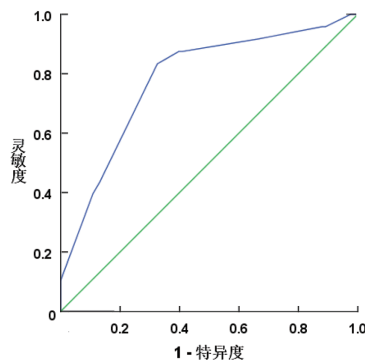


图2 Ki-67预测NAC疗效的ROC曲线

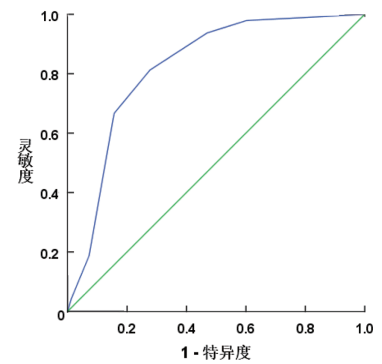


图3 化疗周期预测NAC疗效的ROC曲线

ER表达预测NAC疗效的ROC曲线下面积为0.774,其最佳截断值为65.0%(敏感度为91.7%,特异度为55.4%);Ki-67表达和化疗周期预测NAC疗效的ROC曲线下面积分别为0.780、0.821,最佳截断值分别为22.5%(敏感度为83.3%,特异度为67.5%)和6个周期(敏感度为81.3%,特异度为72.3%);三者均对NAC疗效有一定预测价值。见图1~3和表3。

2.4 RECIST分级与Miller-Payne分级的一致性检验

临床疗效评价PD 2例(1.5%),SD 46例(35.1%),PR 72例(55.0%),CR 11例(8.4%);病理疗效评估1级3例(2.3%),2级26例(19.8%),3级73例(55.7%),4级24例(18.3%),5级5例(3.8%)。经一致性检验结果显示,Kappa = 0.335,提示Miller-Payne分级与RECIST分级一致性较低。见表4。

表1 HR⁺/HER2⁻乳腺癌患者NAC疗效影响因素的单因素分析

项目	有效(PR+CR) (n=83)	无效(PD+SD) (n=48)	z/χ^2 值	P值
年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	47.0(38.0,54.0)	47.5(44.5,58.0)	1.518	0.129
组织学分级[例(%)]				
1级	2(2.4)	3(6.3)	3.509	0.173
2级	74(89.2)	44(91.7)		
3级	7(8.4)	1(2.1)		
原发肿瘤大小[例(%)]				
T ₂	37(44.6)	24(50.0)	2.457	0.293
T ₃	33(39.8)	13(27.1)		
T ₄	13(15.7)	11(22.9)		
腋窝淋巴结情况[例(%)]				
N0	17(20.5)	8(16.7)	2.455	0.483
N1	52(62.7)	34(70.8)		
N2	12(14.5)	6(12.5)		
N3	2(2.4)	0		
ER[% $M(Q_L, Q_U)$]	60.0(40.0,80.0)	90.0(80.0,95.0)	5.258	<0.001
PR[% $M(Q_L, Q_U)$]	30.0(15.0,60.0)	70.0(25.0,80.0)	3.416	0.001
Ki-67[% $M(Q_L, Q_U)$]	30.0(20.0,40.0)	20.0(10.0,20.0)	5.424	<0.001
化疗方案[例(%)]				
EC-T	63(75.9)	43(89.6)	3.686	0.055
TEC	20(24.1)	5(10.4)		
化疗周期[个, $M(Q_L, Q_U)$]	7.0(5.0,8.0)	4.0(4.0,5.0)	6.237	<0.001

表2 HR⁺/HER2⁻乳腺癌患者NAC疗效影响因素的二分类Logistic回归分析

变量	β	S.E.	Wald	P值	OR值	95%CI	
						下限	上限
ER	0.047	0.015	9.243	0.002	1.048	1.017	1.080
PR	0.017	0.009	3.609	0.057	1.017	0.999	1.034
Ki-67	-0.068	0.023	8.445	0.004	0.935	0.893	0.978
化疗周期	-0.853	0.191	19.844	<0.001	0.426	0.293	0.620

表3 ER、Ki-67、化疗周期对NAC疗效的预测价值评价

变量	AUC	P值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值
ER(%)	0.774	<0.001	0.693~0.855	91.7	55.4	65.0
Ki-67(%)	0.780	<0.001	0.697~0.864	83.3	67.5	22.5
化疗周期(个)	0.821	<0.001	0.749~0.894	81.3	72.3	6.0

注:AUC为ROC曲线下面积。

表4 Miller-Payne分级与RECIST分级的一致性检验

RECIST分级	例数	Miller-Payne 分级					Kappa值
		1级	2级	3级	4级	5级	
PD	2	2	0	0	0	0	0.335
SD	46	1	23	20	2	0	
PR	72	0	3	49	18	2	
CR	11	0	0	4	4	3	
合计	131	3	26	73	24	5	

3 讨论

相关大型回顾性研究表明,芳香化酶抑制剂敏感的 HR⁺/HER2⁻的复发转移性乳腺癌(MBC)的一线治疗无论是化疗还是内分泌治疗,总生存率都是相似的,与国际准则一致,在没有内脏危机的情况下,内分泌治疗应作为 MBC 一线全身治疗的首选^[7]。局部晚期或者伴腋窝淋巴结转移的乳腺癌是 NAC 的适应证,NAC 后若能达到 pCR,可提高患者远期生存率,但是 HR⁺乳腺癌 pCR 率为 6%~12%^[4-5],HER2⁻患者 pCR 率更低,本研究中 pCR 率为 3.8%,有效率为 63.4%,所以笔者认为 II B~III C 期 HR⁺/HER2⁻乳腺癌患者 NAC 的目的大多是为了提高手术率和保乳率以及药敏试验,本研究主要从 NAC 过程中临床疗效评估有效和无效的角度进行相关因素分析。其中年龄、组织学分级、肿瘤大小、淋巴结状态、化疗方案在有效组和无效组中差异无统计学意义,与 Gentile 等^[8]研究结果相符。Jeruss 等^[9]和洪欢等^[10]研究发现淋巴结无转移的乳腺癌患者 pCR 率高于淋巴结有转移者,说明腋窝淋巴结出现转移者对化疗药物的反应性下降,而腋窝淋巴结阴性者对 NAC 更敏感,更易取得较好的疗效。本研究中淋巴结状态在有效组和无效组中差异无统计学意义,可能与将淋巴结反应纳入临床疗效基线评估或者样本的选择偏倚有关。化疗方案与 NAC 疗效无关,但仇爱峰等^[11]研究表明 Luminal B 型乳腺癌 NAC 采用剂量密集方案能获得更好的 pCR 率、3 年无病生存率和总生存率。

HR⁺的乳腺癌预后较好,但化疗敏感性较差,本研究发现 NAC 疗效与 ER 呈负相关关系,与 Ki-67、化疗周期呈正相关关系。通过 ROC 曲线评价各指标的预测价值并计算截断值,结果提示 ER 最佳截断值为 65.0%,Ki-67 表达和化疗周期的最佳截断值为 22.5%和 6,这说明当 ER \geq 65.0%、Ki-67 \leq 22.5%,化疗周期 \leq 6 个时,可认为 NAC 的疗效较差。ER 表达越高,疗效越差。笔者暂未发现相关截断值计算的报道,只有对于 ER 表达高低的界定,认为 ER \geq 10%为高表达,ER 1%~9%为低表达,ER $<$ 1%为阴性^[12]。Ki-67 是一种与细胞增殖活性相关的核抗原,其功能与有丝分裂密切相关,Ki-67 在细胞增殖的各期(G1、S、G2、M 期)中均有表达,但在细胞静止期 G0 期不表达^[13]。化疗药物大部分是对肿瘤细胞的增殖进行抑制,从而诱导细胞凋亡,因此,Ki-67 表达越高,说明肿瘤细胞增殖越活跃,对化疗越敏感,疗效越好。桑蝶等^[14]和姬瑶等^[15]研究中 Ki-67 最佳截断值

分别为 35.0%和 42.5%,可能是每个中心由于样本的选择以及病理医生判定时的主观性导致截断值的不同。2013 年 St. Gallen 国际乳腺癌研讨会共识^[16]以 Ki-67 截断值 14%为界将 Luminal 型(HER2⁻)乳腺癌分为 Luminal A 和 Luminal B,Luminal B NAC 疗效优于 Luminal A。本研究与相关研究^[10,15,17]的观点一致,均认为化疗周期越长,疗效越好,最佳化疗周期为 6~8 周期,但不能为了追求 pCR 盲目的延长化疗周期。多数专家认可,NAC 方案周期推荐需至少包含 6 个疗程^[18],当 NAC 有效(PR 或 CR)时,专家组推荐术前应完成拟定方案全部疗程,对于 Luminal 型乳腺癌,由于其对 NAC 的敏感性较低,从更换 NAC 方案中获益的可能性较低,94%的中国专家推荐这部分早期疗效不佳的患者应尽早予以手术治疗。

本研究发现,临床和病理评估 NAC 疗效的一致性较差,与芦洁等^[19]研究结果相符。Miller-Payne 分级与 RECIST 分级不一致的主要原因可能是肿瘤退缩模式不同和临床上磁共振评估肿瘤大小时阅片的放射科老师不同,具有主观性。NAC 期间只能依靠临床检查评估疗效,根据疗效制定后续的个性化治疗方案,但术后病理评价才能够客观反映出肿瘤细胞的变化,才是疗效评价的金标准。

综上所述,Luminal 型(HER2⁻)乳腺癌 NAC 敏感性较低,pCR 率低,但总体有效率(63.4%)较高,当 ER \geq 65.0%、Ki-67 \leq 22.5%、化疗周期 \leq 6 个时,疗效欠佳可能性大,对这部分患者制定治疗方案时可具体情况具体分析。但是由于本研究样本量小,结论相对局限,还需要扩大样本量进行多中心的研究,期待可以更好的预测疗效,以期为患者最佳个性化治疗方案的选择提供参考。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Loibl S. Neoadjuvant treatment of breast cancer; maximizing pathologic complete response rates to improve prognosis [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2015, 27(1): 85-91.
- [3] Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(11): 1821-1828.
- [4] Penault-Llorca F, Cayre A, Bouchet Mishellany F, et al. Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome [J]. Int J Oncol, 2003, 22(6): 1319-1325.
- [5] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2⁻ positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superi-

- ority trial with a parallel HER2⁻ negative cohort[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6):640-647.
- [6] Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, et al. The clinical significance of breast-only and node-only pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy (NACT): a review of 20,000 breast cancer patients in the national cancer data base (NCDB)[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(4):591-601.
- [7] Jaquet E, Lardy-Cléaud A, Pistilli B, et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2⁻ negative metastatic breast cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 95:93-101.
- [8] Gentile LF, Plitas G, Zabor EC, et al. Tumor biology predicts pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients presenting with locally advanced breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(13):3896-3902.
- [9] Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(2):246-252.
- [10] 洪欢, 吴军, 阿力比亚提·艾尼. 乳腺癌新辅助化疗的疗效及影响因素分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(1):42-47.
- [11] 仇爱峰, 苗志龙, 葛国侃, 等. 蒽环联合或序贯紫杉类不同给药间期对 Luminal B 型乳腺癌新辅助化疗疗效的影响[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(44):3466-3470.
- [12] Yi M, Huo L, Koenig KB, et al. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(5):1004-1011.
- [13] Schonk DM, Kuijpers HJ, van Drunen E, et al. Assignment of the gene(s) involved in the expression of the proliferation-related Ki-67 antigen to human chromosome 10[J]. *Hum Genet*, 1989, 83(3):297-299.
- [14] 桑蝶, 王佳玉, 袁芑, 等. Ki-67 与乳腺癌临床病理特征及新辅助化疗疗效的相关性[J]. *癌症进展*, 2015, 13(3):291-297.
- [15] 姬瑶, 刘君, 杨艳芳, 等. 158 例乳腺癌新辅助化疗疗效与 Ki-67 截断值的相关分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(11):547-551.
- [16] 王新昭, 左文述, 刘琪, 等. 2013 年 St Gallen 乳腺癌会议国际专家共识荟萃[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(23):1859-1864.
- [17] 仇玮, 赖米林, 杨时鸿, 等. Luminal B 型乳腺癌新辅助化疗效果与影响因素分析[J]. *广东医学*, 2017, 38(22):3426-3429, 3432.
- [18] 邵志敏, 江泽飞, 李俊杰, 等. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(5):390-400.
- [19] 芦洁, 李涌涛, 欧江华. 乳腺癌分子分型与新辅助化疗疗效关联性分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(3):215-219.
- 收稿日期:2020-11-04 修回日期:2020-12-31 编辑:石嘉莹

(上接第 880 页)

- [14] 扎西平措, 黄贵文, 胡学军, 等. 拉萨市区藏族中老年人高血压患病率调查[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(10):778-781.
- [15] 刘毓刚, 吴丽娟, 石泉贵, 等. 西南地区各族人群血清同型半胱氨酸水平分析及参考范围的建立[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(8):862-866.
- [16] Han IB, Kim OJ, Ahn JY, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C > T and 1298A > C) polymorphisms and haplotypes with silent brain infarction and homocysteine levels in a Korean population[J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(2):253-260.
- [17] Wu YL, Hu CY, Lu SS, et al. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Metabolism*, 2014, 63(12):1503-1511.
- [18] 徐炳欣, 赵艳, 项广宇, 等. MTHFR C677T 基因突变对脑梗死患者叶酸降低同型半胱氨酸治疗的影响[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(9):1215-1218.
- [19] Yang BY, Fan SJ, Zhi XY, et al. Associations of MTHFR gene polymorphisms with hypertension and hypertension in pregnancy: a meta-analysis from 114 studies with 15 411 cases and 21 970 controls[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e87497.
- [20] Kotwal J, Kotwal A, Bhalla S, et al. Effectiveness of homocysteine lowering vitamins in prevention of thrombotic tendency at high altitude area: a randomized field trial[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(4):758-762.
- [21] 项志兵, 汪卫东, 张莉芬, 等. 银杏叶胶囊对高同型半胱氨酸血症血管内皮细胞凋亡干预的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(9):1099-1104.
- [22] Wang P, Ha AY, Kidd KK, et al. A variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) associated with AMS susceptibility is less common in the Quechua, a high altitude Native population[J]. *High Alt Med Biol*, 2010, 11(1):27-30.
- 收稿日期:2021-01-13 修回日期:2021-03-22 编辑:石嘉莹