

光动力疗法联合气道支架或冷冻治疗恶性中心气道狭窄的效果

袁东^{1,2}, 李亚清²

1. 蚌埠医学院研究生院, 安徽 蚌埠 233030; 2. 浙江省人民医院呼吸内科, 浙江 杭州 310000

摘要: **目的** 探讨光动力疗法联合气道内支架植入或冷冻治疗恶性中心气道狭窄的临床疗效。**方法** 回顾性分析2009年10月至2019年10月浙江省人民医院因恶性肿瘤引起中心气道狭窄患者45例的临床资料,根据介入治疗方法的不同分为两组,给予光动力治疗后行支架植入的20例患者为支架组,给予冷冻治疗光后行动力治疗的25例患者为冷冻组,比较两组患者治疗后气道直径增加值、呼吸困难评分、气道病变临床表现评分、体质情况评分、呼吸功能、治疗后并发症发生情况、治疗后生存率和平均生存期。**结果** 治疗后冷冻组气管、左主支气管、右主支气管直径增加值大于支架组($P < 0.01$)。治疗后两组气管、左主支气管、右主支气管狭窄程度均低于治疗前($P < 0.01$),冷冻组气管狭窄程度低于支架组($P < 0.05, P < 0.01$)。治疗后,两组呼吸困难评分、气道病变临床表现评分均低于治疗前,第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、体质状况评分(KPS评分)均高于治疗前($P < 0.01$),但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组均无严重治疗后并发症发生。两组生存率和平均生存期比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 光动力疗法联合支架植入或冷冻治疗均是缓解恶性气道狭窄的有效治疗方法,两者均可以迅速扩张狭窄管腔,减轻患者呼吸困难症状,改善呼吸功能,提高生活质量。

关键词: 光动力治疗; 气道支架; 冷冻治疗; 恶性中心气道狭窄

中图分类号: R56 R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)02-0150-05

Photodynamic therapy combined with airway stent or cryotherapy in the treatment of malignant central airway stenosis

YUAN Dong*, LI Ya-qing

* Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233030, China

Corresponding author: LI Ya-qing, E-mail: lidocor03@126.com

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of photodynamic therapy combined with endobronchial stent implantation or with cryotherapy in the treatment of malignant central airway stenosis. **Methods** Forty-five patients with central airway stenosis caused by malignant tumor in Zhejiang Provincial People's Hospital from October 2009 to October 2019 were retrospectively analyzed. According to the different interventional therapy, patients were divided into stent group (treated with stent implantation after photodynamic therapy, $n = 20$) and cryotherapy group (treated with photodynamic therapy after cryotherapy, $n = 25$). The increase of airway diameter, dyspnea score, clinical manifestation score, physical condition score [karnofsky performance scale index (KPS)], respiratory function, complications, survival rate and average survival time after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the diameters of trachea, left main bronchus and right main bronchus increased in cryotherapy group compared with stent group ($P < 0.01$). The degrees of stenosis were decreased after treatment in two groups and were decreased in cryotherapy group than those in stent group ($P < 0.05, P < 0.01$). The dyspnea score and the clinical manifestation score were lower, and the forced expiratory volume in the first second cryotherapy (FEV1), forced vital capacity (FVC) and KPS score were higher than those before treatment in two groups ($P < 0.01$), but there were no significant differences in these indicators between two groups ($P > 0.05$). No serious complications occurred in both groups, and there were no significant differences in survival rate and average survival

time between two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Photodynamic therapy combined with stent implantation or cryotherapy are effective treatments to alleviate the symptoms of malignant airway stenosis. Both methods can rapidly dilate the narrow lumen, relieve the symptoms of dyspnea, and improve the respiratory function and the quality of life of patients.

Keywords: Photodynamic therapy; Airway stent; Cryotherapy; Malignant central airway stenosis

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81870028)

恶性中心气道狭窄是指气管、隆突、左右主支气管及中间段支气管因原发或转移的恶性肿瘤引起的气道狭窄,可导致患者在临床上出现不同程度的呼吸困难或窒息死亡^[1]。其临床症状多样,早期可表现为咳嗽和劳累性呼吸困难,随着病情进展,逐渐发展为静息性呼吸困难、咯血、梗阻后感染和窒息^[2]。随着介入呼吸病学技术的快速发展,经呼吸内镜介入已成为恶性中心气道狭窄诊疗的主要手段之一^[3],目前临床上有多种介入治疗方法,包括激光治疗、氩等离子凝固、冷冻疗法、光动力疗法、近距离治疗和气道支架植入等。光动力疗法是缓解恶性中心气道阻塞的有效治疗方法,可以减轻中心气道阻塞,缩小肿瘤体积,对肺癌及其他肿瘤的后续治疗更有效^[4],故光动力疗法在恶性中心气道狭窄治疗中的应用日益广泛。而气道支架作为另一种针对恶性中心气道狭窄的治疗方式,可持续扩张气道,尤其对于急重症患者,支架植入已成为解除恶性气道狭窄濒临窒息的高危状态的一项有效措施^[5]。冷冻治疗相对于其他方法则更为安全,可为气道重建提供较高的安全性和有效性^[6]。本文回顾性分析接受光动力联合气道支架植入或冷冻疗法治疗的恶性中心气道狭窄36例患者的相关临床资料,比较其在恶性中心气道狭窄治疗中的临床应用价值,为进一步提高恶性中心气道狭窄病变救治的安全性和有效性提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2009年10月至2019年10月在浙江省人民医院内镜中心收治的因恶性肿瘤引起的内源性中心气道狭窄患者。共入选45例,其中男25例,女20例,年龄52~76岁。入选标准:由原发性肺癌、食管癌、甲状腺癌或其他继发恶性肿瘤转移侵犯气管和(或)左、右主支气管引起中心气道狭窄

的患者。排除标准:严重心肺功能不全或全身情况极度衰弱不能耐受支气管镜介入治疗;远处肿瘤转移;对光治疗过敏。收集介入治疗情况等一般资料,所有患者治疗前均签署知情同意书。其中原发性肺癌侵犯导致中心气道狭窄来源35例,甲状腺癌来源6例,食管癌4例;气管狭窄患者16例,左主支气管狭窄12例,右主支气管狭窄17例。根据经支气管镜介入治疗方法的不同将患者分为两组,其中20例患者给予光动力治疗后予以支架植入(支架组),25例患者予冷冻治疗后行光动力治疗(冷冻组),两组患者年龄、性别等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 治疗方式 **手术器械:**硬质气管镜 Karl Storz 型(德国 Tutlingen 公司),BF-1TQ290 型电子支气管镜(日本 Olympus 公司),气道支架(南京微创医疗器械有限公司),CO₂ 冷冻设备 Kooland300 型(北京库兰公司),光敏剂 Photofrin®(上海先辉医药科技有限公司),630 半导体激光仪(深圳雷迈科技有限公司)。(1)光动力学治疗:以光敏剂 Photofrin®(2 mg/kg)静脉滴注,48 h 后开始手术,术前常规禁饮禁食,行心电图监测、吸氧、监测血压及血氧饱和度,采用全身麻醉,患者取仰卧位,头部后仰经口插入硬质支气管镜,到达病变部位后导入柱状光纤,调整波长为 630 nm 红光并将照射功率密度设置为 200 mW/cm²,以能量密度 50~200 J/cm² 的光强度对病灶部位进行照射,照射范围超过病灶上下缘各 2 cm。48 h 后内镜下清除坏死组织。患者注射光敏剂后应及时避光,注意观察有无并发症。(2)支架治疗:患者于光动力治疗后 7 d 行气道支架植入,通过硬质支气管镜观察并确定病变部位及支架型号,沿硬镜将导丝送至病变远端,并沿导丝支架将支架送至病变部位,支气管镜直视下观察位置,定位准确后释放支架。(3)冷冻治疗:冷

表1 两组患者一般情况比较(例)

组别	例数	男/女	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤来源			狭窄部位			并发症		
				原发性肺癌	甲状腺癌	食管癌	气管	左主支气管	右主支气管	高血压	冠心病	糖尿病
支架组	20	12/8	60.25 ± 7.13	15	4	1	8	3	9	4	2	2
冷冻组	25	13/12	62.00 ± 7.19	20	2	3	8	9	8	2	1	2
t/χ^2 值		0.288	0.814		1.848			2.535		0.541	0.040	0.086
P 值		0.592	0.420		0.397			0.282		0.462	0.841	0.769

冻组则先于硬镜下将冷冻探头在电子支气管镜引导下对肿瘤组织进行冻取或冻融治疗,待7 d后肿瘤病变坏死脱落后再行光动力治疗。

1.3 疗效评估 (1)所有患者治疗前与治疗7 d后测量气管、左右支气管直径,取增加值进行比较。(2)评估两组患者气道狭窄程度,评估公式:气道狭窄程度(%)=(正常气道内径-气道狭窄最严重部位的内径)/正常气道内径 $\times 100\%$ ^[7]。(3)应用修订的英国医学研究委员会呼吸困难指数(MRC DI)^[8]对两组患者术前术后呼吸困难程度以及气道病变临床表现评分进行评价^[9]。(4)使用体质状况评分(KPS)进行生活质量改善程度评估,统计两组患者治疗结束后7 d评分情况。(5)检测术前术后患者第1秒用力呼气容积(FEV1)和用力肺活量(FVC)以评估呼吸功能改善情况。(6)术后观察是否有黏膜水肿、反复咯血、气道阻塞、再狭窄、光过敏等术后并发症发生。(7)统计两组患者从第1次治疗开始到死亡或未次随访时间(平均生存期),计算两组患者生存率,通过绘制生存曲线比较两组患者生存率差异。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行统计分析。计数资料以例表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后气道直径增加值和气道狭窄程度 治疗后7 d冷冻组气管、左主支气管、右主支气管直径增加值大于支架组($P < 0.01$)。见表2。治疗前两组气管、左主支气管、右主支气管狭窄程度比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组气管、左主支气管、右主支气管狭窄程度均低于治疗前($P < 0.01$),且冷冻组气管狭窄程度低于支架组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表3。

2.2 气促评分和气道病变临床表现评分 治疗后,两组呼吸困难评分、气道病变临床表现评分均低于治

疗前($P < 0.01$),但治疗前及治疗后两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

2.3 治疗前后呼吸功能 治疗后,两组FEV1、FVC均高于治疗前($P < 0.01$),但治疗前及治疗后两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

2.4 治疗前后体质状况评分 治疗后,两组KPS评分均高于治疗前($P < 0.01$),但治疗前及治疗后两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表6。

2.5 治疗后并发症情况 所有患者无严重治疗后并发症发生。随访的45例患者中,共有2例患者出现光过敏反应,予避光等对症支持治疗后好转。支架组术后急性黏膜水肿较为常见(12/20),可能是由于支架刺激导致黏膜炎性反应,患者最常表现为咽部疼痛,一般予以激素雾化吸入症状均可好转。冷冻组共有8例患者出现咯血或者一过性氧饱和度降低,多由肿块坏死脱落创面再次出血所致,再次予以冷冻治疗后症状好转。支架组患者发生支气管再狭窄较冷冻组增多,约有5例患者出现支架移位,多由肿瘤组织或肉芽组织向管腔内增生所致,予硬镜下更换气道支架,必要时行进一步治疗。

2.6 生存期以及生存率 两组治疗后,支架组患者生存期为(4.27 \pm 1.06)个月,中位生存期为3.9个月;冷冻组患者生存期为(4.68 \pm 1.23)个月,中位生存期为4.5个月。两组生存期比较差异无统计学意义($t = 1.202, P = 0.236$)。经Log-rank(Mantel-Cox)、Gehan-Breslow-Wilcoxon检验,两组患者生存率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.050, 0.524; P = 0.823, 0.469$)。两组生存率比较见图1。

表2 两组患者治疗后气道直径增加值比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	气管		左主支气管		右主支气管	
	例数	增加值	例数	增加值	例数	增加值
支架组	8	4.98 \pm 0.98	3	4.13 \pm 0.34	9	3.79 \pm 0.61
冷冻组	8	7.73 \pm 1.47	9	5.56 \pm 0.80	8	5.34 \pm 0.73
t 值	4.403		2.932		4.770	
P 值	<0.001		<0.001		<0.001	

表3 两组中心气道狭窄患者治疗前后气道狭窄程度的比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	气管			左主支气管			右主支气管		
	例数	治疗前	治疗后	例数	治疗前	治疗后	例数	治疗前	治疗后
支架组	8	78.83 \pm 6.64	34.58 \pm 4.26 ^a	3	73.70 \pm 3.01	39.03 \pm 4.19 ^a	9	73.84 \pm 9.73	37.59 \pm 5.69 ^a
冷冻组	8	81.99 \pm 5.05	25.83 \pm 4.98 ^a	9	71.34 \pm 6.41	28.59 \pm 5.49 ^a	8	74.72 \pm 4.55	31.84 \pm 5.68 ^a
t 值	1.071		3.776	0.602		2.980	2.233		2.081
P 值	0.290		<0.001	0.560		<0.001	0.813		0.022

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$ 。

表4 两组患者呼吸困难评分和气道病变临床表现评分改善情况比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	呼吸困难评分		气道病变临床表现评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
支架组	20	3.30 ± 0.66	0.90 ± 0.55 ^a	2.35 ± 0.75	0.90 ± 0.82 ^a
冷冻组	25	3.16 ± 0.75	0.96 ± 0.45 ^a	2.48 ± 0.59	0.92 ± 0.86 ^a
<i>t</i> 值		0.659	0.400	0.656	0.844
<i>P</i> 值		0.513	0.691	0.516	0.938

注:与治疗前比较,^a*P* < 0.01。表5 两组患者治疗前后呼吸功能情况比较 (L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV1		FVC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
支架组	20	2.35 ± 0.36	3.46 ± 0.59 ^a	2.90 ± 0.58	3.88 ± 0.69 ^a
冷冻组	25	2.25 ± 0.43	3.69 ± 0.39 ^a	2.62 ± 0.35	4.14 ± 0.59 ^a
<i>t</i> 值		0.782	1.558	1.970	1.378
<i>P</i> 值		0.438	0.126	0.055	0.175

注:与治疗前比较,^a*P* < 0.01。表6 两组患者治疗前后体质状况评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	KPS 评分		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后		
支架组	20	35.20 ± 10.85	68.00 ± 11.55	9.256	< 0.001
冷冻组	25	33.00 ± 10.31	66.00 ± 12.31	10.276	< 0.001
<i>t</i> 值		0.691	0.688		
<i>P</i> 值		0.493	0.495		

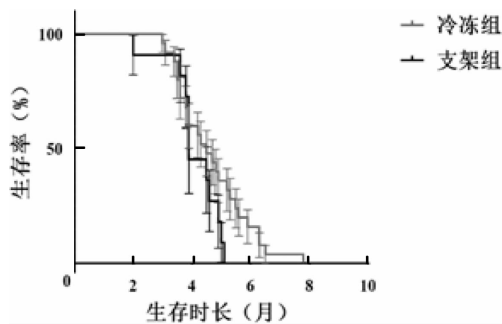


图1 两组患者生存率比较

3 讨论

肺癌是全世界范围内最常见的恶性肿瘤^[10],很大一部分患者在诊断时已经出现局部或者远处转移,恶性中心气道狭窄作为肺癌的气道转移这一常见并发症,严重影响患者生存质量。但随着支气管镜在临床应用的普及,各种支气管腔内介入治疗技术蓬勃发展,为恶性气道狭窄治疗提供了新的手段。呼吸内镜介入虽然不能改变晚期肺癌的自然病程,但可以缓解局部梗阻,通过维持肺功能,避免低氧血症、阻塞性肺炎等并发症的发生,提高恶性中心气道狭窄患者的生存质量和生存期。

光动力疗法通过使用特定波长(630 nm)的光源激活光敏剂(最常见的是血卟啉衍生物),导致细胞

内产生毒性光化学产物,从而进一步引起肿瘤细胞死亡^[11],这种治疗方式的相对简单性,加上高度可靠的肿瘤消融能力和与传统或常规治疗方法兼容等优点,逐渐被应用于呼吸系统恶性肿瘤的治疗。本研究中,经过光动力学联合冷冻治疗或支架植入患者的气道狭窄程度较术前气道狭窄程度最多有50%改善,这与之前的研究结果相符^[12],表明光动力治疗无论是与支架联合还是与冷冻治疗联合均可以有效降低气道狭窄程度,从而进一步改善患者呼吸功能。

支气管镜冷冻治疗被认为是治疗不能切除的恶性中心气道狭窄的一种可选的治疗方法^[13],其通过冻结的细胞毒作用来破坏生物学物质,导致肿瘤细胞在冷冻治疗后不断坏死脱落从而达到畅通气道的目的,本研究发现冷冻治疗后患者的临床症状和肺功能测试均显著改善,与Chen等^[14]研究结果类似。另外,光动力联合冷冻治疗对气道狭窄程度改善较联合支架植入效果更好,可能是由于冷冻治疗可以直接对肿瘤组织进行冻取或冻融,以及本身的低温效应减少了术后肉芽组织的形成,进一步表明冷冻疗法对恶性气道狭窄具有独特的治疗价值。

气道支架则主要应用于恶性中心气道狭窄的管腔重建,当气道内肿瘤堵塞管腔75%以上时,支架置入后能迅速扩张狭窄管腔,重建呼吸通道,解除或减轻患者的呼吸困难和缺氧状态^[15]。在本研究中,光动力联合冷冻或支架置入两者对患者缺氧状况的改善和肺功能的提高效果相近,均能够疏通阻塞的支气管管腔。同样,两者对术后患者生活质量的提高均有明显效果,且气道支架与光动力治疗的疗法联合应用并不会增加并发症的发生。但两者对延长患者平均生存期及生存率并无差异。

综上所述,对于恶性中心气道狭窄,光动力治疗联合支架植入或冷冻治疗两者均易于实施和操作,可迅速扩张狭窄管腔,减轻患者呼吸困难症状,改善患者呼吸功能,提高患者生活质量,且术后并发症少。本研究存在患者数量相对较少、为回顾性研究的局限性,未来需进一步的前瞻性随机试验来比较这两种治疗方式与其他治疗在恶性气道狭窄方面的疗效。

参考文献

- [1] 金发光,李时悦,王洪武. 恶性中心气道狭窄经支气管镜介入诊疗专家共识[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2017,10(6):647-654.
- [2] Abers MS, Sandvall BP, Sampath R, et al. Postobstructive pneumonia: an underdescribed syndrome[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(8): 957-961.

[3] 李强. 介入肺脏病学及其用于呼吸系统疾病诊治临床现状[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(2): 98 - 101.

[4] Harris K, Puchalski J, Serman DH. Recent advances in bronchoscopic treatment of peripheral lung cancers [J]. Chest, 2017, 151(3): 674 - 685.

[5] 魏宁, 徐浩, 祖茂衡, 等. 气管支架置入术在老年重症气管恶性狭窄患者治疗中的应用[J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32(12): 1316 - 1318.

[6] Scarlata S, Fuso L, Lucantoni G, et al. The technique of endoscopic airway tumor treatment[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(8): 2619 - 2639.

[7] Begnaud A, Connett JE, Harwood EM, et al. Measuring central airway obstruction. What do bronchoscopists do? [J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(1): 85 - 90.

[8] Perez T, Burgel PR, Paillasseur JL, et al. Modified Medical Research Council scale vs Baseline Dyspnea Index to evaluate dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chronic Obstr Pulm Dis, 2015, 10: 1663 - 1672.

[9] 王洪武, 金发光, 柯明耀. 支气管镜介入治疗[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.

[10] Hong QY, Wu GM, Qian GS, et al. Prevention and management of lung cancer in China[J]. Cancer, 2015, 121(S17): 3080 - 3088.

[11] Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, et al. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer[J]. Eur Respir Rev, 2015, 24(137): 378 - 391.

[12] Kimura M, Miyajima K, Kojika M, et al. Photodynamic therapy (PDT) with chemotherapy for advanced lung cancer with airway stenosis[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(10): 25466 - 25475.

[13] Ma QL, Shi B, Tian YC, et al. Fibrobronchoscopic cryosurgery for secondary malignant tumors of the trachea and main bronchi [J]. Thorac Cancer, 2016, 7(4): 459 - 466.

[14] Chen TY, Goan YG, Tang EK, et al. Bronchoscopic cryosurgery for metastatic tumor causing central airway obstruction; a case report [J]. Medicine, 2019, 98(9): e14635.

[15] Herth FJF, Eberhardt R. Airway stent: what is new and what should be discarded[J]. Curr Opin Pulm Med, 2016, 22(3): 252 - 256.

收稿日期: 2020 - 06 - 29 修回日期: 2020 - 07 - 24 编辑: 王宇

(上接第 149 页)

[13] Yin Y, Duan JL, Guo C, et al. Danshensu accelerates angiogenesis after myocardial infarction in rats and promotes the functions of endothelial progenitor cells through SDF-1 α /CXCR4 axis [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 814: 274 - 282.

[14] Yu P, Zhang ZF, Li SJ, et al. Progesterone modulates endothelial progenitor cell(EPC) viability through the CXCL12/CXCR4/PI3K/Akt signalling pathway[J]. Cell Prolif, 2016, 49(1): 48 - 57.

[15] Tura O, Crawford J, Barclay GR, et al. Granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) depresses angiogenesis in vivo and in vitro; implications for sourcing cells for vascular regeneration therapy [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(7): 1614 - 1623.

[16] Hiasa KI, Ishibashi M, Ohtani K, et al. Gene transfer of stromal cell-derived factor-1 α enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway [J]. Circulation, 2004, 109(20): 2454 - 2461.

[17] Yu JX, Huang XF, Lv WM, et al. Combination of stromal-derived factor-1 α and vascular endothelial growth factor gene-modified endothelial progenitor cells is more effective for ischemic neovascularization [J]. J Vasc Surg, 2009, 50(3): 608 - 616.

[18] 贺爽, 郭浩, 徐砚通, 等. 中药促进内皮祖细胞功能治疗血管损伤性疾病的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(12): 3612 - 3619.

[19] 叶宝东, 张翔, 陈丹, 等. 中药调节血管内皮祖细胞生物学行为研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(7): 1641 - 1644.

[20] Zhao QT, Li BF, Kong H. Roles of Chinese medicine bioactive ingredients in the regulation of cellular function of endothelial progenitor cells[J]. Chin J Nat Med, 2014, 12(7): 481 - 487.

[21] 倪荣镇, 凌霜, 李玉凤, 等. 促进血管内皮祖细胞分化的中药的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(4): 934 - 936.

[22] 张涓, 吕姣姣, 李豪, 等. 正交设计研究丹皮酚与丹参酮 II A 联合 rhG-CSF 对大鼠 EPCs 增殖的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(17): 1777 - 1782.

[23] Fan XD, Wang J, Hou JC, et al. Berberine alleviates ox-LDL induced inflammatory factors by up-regulation of autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway[J]. J Transl Med, 2015, 13(1): 1 - 11.

[24] 朱铁梁, 杨波, 郭一沙, 等. 黄连素对高脂血症大鼠降血脂及抗氧化作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(4): 369 - 372.

[25] Wang YW, Zidichouski JA. Update on the benefits and mechanisms of action of the bioactive vegetal alkaloid berberine on lipid metabolism and homeostasis[J]. Cholesterol, 2018, 2018: 7173920.

[26] 李晓明, 王青竹, 石婧, 等. 小檗碱改善动脉粥样硬化小鼠的血管炎性反应和钙化[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(2): 163 - 168.

[27] Wu M, Wang J, Liu LT. Advance of studies on anti-atherosclerosis mechanism of berberine[J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(2): 188 - 192.

[28] Xu MG, Wang JM, Chen L, et al. Berberine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells improves human small artery elasticity[J]. J Hum Hypertens, 2008, 22(6): 389 - 393.

[29] Xu MG, Wang JM, Chen L, et al. Berberine-induced upregulation of circulating endothelial progenitor cells is related to nitric oxide production in healthy subjects [J]. Cardiology, 2009, 112(4): 279 - 286.

收稿日期: 2020 - 04 - 16 修回日期: 2020 - 06 - 15 编辑: 石嘉莹