

· 论 著 ·

调强放疗同期顺铂时辰化疗联合西妥昔单抗 对局部晚期鼻咽癌患者的影响

刘清壮¹, 赵毅², 王燕²

1. 高州市人民医院肿瘤放疗科, 广东 高州 525200;

2. 广东医学院微生物学与免疫学教研室, 广东 湛江 524023

摘要: **目的** 探讨调强适形放射治疗 (IMRT) 同期正弦曲线式顺铂时辰化疗联合西妥昔单抗方案治疗局部晚期鼻咽癌的疗效、不良反应和对细胞免疫功能的影响。**方法** 将 2009 年 4 月至 2012 年 12 月收治的 68 例局部晚期鼻咽癌患者随机分为实验组 (35 例) 和对照组 (33 例), 实验组采用 IMRT 同期顺铂正弦曲线式时辰化疗联合西妥昔单抗方案治疗, 对照组采用 IMRT 同期顺铂常规化疗联合西妥昔单抗方案治疗。统计两组的疗效及化疗、放疗引起的急慢性不良反应和 T 细胞亚群变化。**结果** 两组的完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD) 和有效 (CR + PR)、疾病控制 (CR + PR + SD) 的构成比在任何时间段差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。在急性不良反应中, 黏膜炎、消化道反应、血红蛋白下降、肝功能异常的发生率实验组低于对照组 (P 均 <0.05)。在放疗引起的慢性不良反应中, 实验组黏膜炎的发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组 T 细胞亚群水平相近 (P 均 >0.05), 治疗后两组 T 细胞亚群水平有不同程度的下降, 而对对照组的 CD4 水平和 CD4/CD8 比值均低于实验组 (P 均 <0.05)。**结论** IMRT 同期顺铂正弦曲线式时辰化疗联合西妥昔单抗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效明确, 可减少急性不良反应和放疗引起的慢性不良反应发生率, 减轻对细胞免疫功能的损害, 但疗效与 IMRT 同期顺铂常规化疗联合西妥昔单抗无差别。

关键词: 鼻咽癌; 时辰化疗; 调强适形放射治疗; 顺铂; 西妥昔单抗

中图分类号: R 739.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674 - 8182 (2015) 05 - 0551 - 05

Impact of concurrent intensity modulated radiation therapy and cetuximab - cisplatin sinusoidal chronomodulated chemotherapy on the locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma patients

LIU Qing-zhuang*, ZHAO Yi, WANG Yan

* Department of Radiation Oncology, Gaozhou City People's Hospital, Gaozhou, Guangdong 525200, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect, adverse effect and the influence to cellular immune function of concurrent intensity modulated radiation therapy (IMRT) and cisplatin sinusoidal chronomodulated-chemotherapy cetuximab for the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma patients. **Methods** Sixty - eight patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated between April 2009 and December 2012 were enrolled in this study. The patients were randomly divided into experimental group ($n = 35$) and control group ($n = 30$). The concurrent IMRT and sinusoidal chronomodulated cisplatin-chemotherapy cetuximab protocol was used in experimental group, and the concurrent IMRT and routine cisplatin-chemotherapy cetuximab protocol was used in control group. The curative effect, as well as the acute and chronic adverse reactions and the changes of T-Cell subsets caused by the chemotherapy and radiotherapy in two groups were analyzed. **Results** There were no statistical differences in the constituent ratios of complete remission (CR), partial remission (PR), stabilization (SD), progressive disease (PD), response rate (CR + PR) and disease control rate (CR + PR + SD) in any time quantum between two groups (all $P > 0.05$). In the acute adverse reactions, the incidences of mucositis, digestive tract reactions, hemoglobin - lowering and abnormality of liver function were all significantly lower in experimental group than those in control group (all $P < 0.05$). In chronic adverse reactions caused by the radiotherapy, the incidence of mucositis was significantly lower in experimental group than that in control group ($P < 0.05$). In two groups, the T - Cell subsets levels were similar before treatment (all $P > 0.05$) and decreased in different de-

grees after treatment in which the level of CD4 and the ratio of CD4/CD8 were significantly lower in control group than those in experimental group (all $P < 0.05$). **Conclusions** IMRT and sinusoidal chronomodulated cisplatin-chemotherapy cetuximab protocol for the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma has clear therapeutic effect and can reduce the incidences of acute adverse reactions and chronic adverse reactions caused by radiotherapy, alleviate the damage of cellular immune function, but its therapeutic effect is indifference compared with the concurrent IMRT and routine cisplatin-chemotherapy cetuximab protocol.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Chronomodulated chemotherapy; Intensity modulated radiation therapy; Cisplatin; Cetuximab

鼻咽癌是我国南方高发的恶性肿瘤之一,其发病率在耳鼻咽喉恶性肿瘤中最高^[1],在鼻咽癌患者中,表皮生长因子受体(EGFR)的表达率高达 85%,并与鼻咽癌预后密切相关^[2]。西妥昔单抗是免疫球蛋白 IgG 的人源化嵌合单抗,能特异地与 EGFR 高亲和力结合,从而阻止转化生长因子- α 与 EGFR 结合,抑制肿瘤细胞增殖^[3]。目前发现,调强适形放射治疗(IMRT)同期顺铂化疗联合西妥昔单抗治疗局部区域晚期鼻咽癌是一个疗效良好的方案,但此方案也存在不良反应多等问题^[4-5],如何减轻、减少此方案的不良反应,使患者更好地完成治疗计划是目前急需解决的关键问题。本院通过开展 IMRT 同期正弦曲线式顺铂时辰化疗联合西妥昔单抗治疗方案治疗局部晚期鼻咽癌,在减轻、减少不良反应和保护细胞免疫方面取得良好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 4 月至 2012 年 12 月本院收治的初治局部晚期鼻咽癌患者 68 例。所有患者均符合以下标准:(1)经病理检查证实为鼻咽癌(病理类型为未分化型非角质癌和分化型非角质癌),有可测量的原发肿瘤病灶,国际抗癌联盟(UICC)分期为 III 期、IVa 期,未接受过治疗;(2)均为男性和非妊娠女性,年龄 28 ~ 65 岁(中位年龄 45 岁);(3)全身功能状态评分(ECOG)0 ~ 2 分,预计生存期超过 2 年;(4)卡氏评分 ≥ 80 分;(5)心、脑、肺等重要器官正常,无其他未控制的疾病,无明确的放疗禁忌证。(5)研究经本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。按随机原则分为实验组(35 例)和对照组(33 例)。肿瘤分期、病理类型、年龄等一般临床资料在两组间的差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

1.2 治疗方法

1.2.1 放疗 所有患者均接受 IMRT,靶区剂量:鼻咽癌原发灶肿瘤靶区(GTV_{nx})为 66 ~ 75Gy,转移淋巴结靶区(GTV_{nd})为 60 ~ 70Gy,亚临床高危区(临床靶体积 1)为 60 ~ 64Gy,预防照射区(临床靶体积 2)

为 50 ~ 60Gy,30 ~ 33 次分割治疗,需勾画邻近危及的器官包括脊髓、脑干、腮腺、视神经、垂体、颞叶、晶体、颞颌关节等。根据处方剂量和危及器官的剂量限制,通过查看每个层面的剂量曲线及直方图情况,勾画出初步方案,然后通过全科室讨论制定出最恰当的计划后实施治疗。放疗期间每周对方案验证 1 次。疗程为 7 周,每天放疗 1 次,每周 5 次。

1.2.2 化疗 两组化疗时间点和药物剂量均相同,顺铂(齐鲁制药)给药时间均在放疗的第 1、22、43 天,剂量均为 80 mg/m²。西妥昔单抗(德国默克雪兰诺制药)均在放疗前 1 周给予 400 mg/m²,之后在放疗期间每周给予 250mg/m²,给药前均给予苯海拉明及地塞米松预处理。实验组,顺铂采用多通道编程输液泵(法国 Aguetant 公司)实施正弦曲线式时辰化疗,每次给药均从上午 10:00 至当晚 10:00,将给药高峰控制在当天下午 16:00。西妥昔单抗均从上午 8:00 至 10:00。对照组,顺铂和西妥昔单抗则均采用常规静脉滴注的方式给药。

1.3 评价标准 根据患者情况选择复查鼻咽 + 颈部 MRI、全身同位素骨扫描等,评价治疗结束后 3、6、12、18、24 个月的疗效,参照 WHO 制定的实体瘤客观疗效评定标准(RECIST 1.0)进行评估,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。CR + PR 为有效(RR),CR + PR + SD 为疾病控制(DCR)。同时统计两组患者出现的急性不良反应情况(包括痤疮样皮疹、口腔黏膜炎、放射性皮炎、头晕、甲床炎、消化道反应、白细胞减少、血红蛋白下降、肝功能异常、味觉改变)和由放疗引起的慢性不良反应(包括口腔干燥症、黏膜炎、吞咽困难和皮肤反应,在治疗结束后 3 个月时统计),不良反应采用美国国立癌症中心-常见毒性标准(NCI-CTC 3.0 版)进行评价。检测两组 T 细胞亚群 CD3、CD4、CD8 的百分比和 CD4/CD8 的比值。末次随访时间为 2014-12-03。随访的方式为面对面。

1.4 统计学分析 数据采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以

率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料的比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的临床疗效情况 所有患者均完成放化疗,各组临床疗效均可评价,两组 CR、PR、SD、PD、RR、DCR 的构成比在任何时间段差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

2.2 两组出现的不良反应情况 所有患者均有不良反应出现,但未发生 VI 级、超敏反应和血镁下降等不良反应。所有不良反应经处理后,均不影响治疗进

度。在急性不良反应中,黏膜炎、消化道反应、血红蛋白下降、肝功能异常的发生率在两组间差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。在放疗引起的慢性不良反应中,黏膜炎的发生率差异在两组间有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3 和表 4。

2.3 两组治疗前后细胞免疫功能的变化 治疗前两组 T 细胞亚群水平相近(P 均 > 0.05)。治疗结束后,两组 T 细胞亚群水平有不同程度的下降,而对照组的 CD4 水平和 CD4/CD8 比值均低于实验组(P 均 < 0.05)。见表 5。

表 1 鼻咽癌患者的一般临床资料 例(%)

组别	例数	性别		年龄[M(最小值~最大值)]	肿瘤类型		UICC 分期	
		男	女		未分化型非角质癌	分化型非角质癌	III 期	IVa 期
实验组	35	29(82.86)	6(17.14)	44(28~65)	17(48.57)	18(51.43)	23(65.71)	12(34.29)
对照组	33	28(84.85)	5(15.15)	46(30~65)	18(54.55)	15(45.45)	21(63.64)	12(36.36)

表 2 两组的临床疗效结果 例(%)

组别	例数	治疗后					
		治疗结束	3 个月	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
实验组	35						
CR		24(68.57)	32(91.43)	33(94.29)	33(94.29)	33(94.29)	32(91.43)
PR		9(25.72)	2(5.71)	1(2.86)	2(5.71)	1(2.86)	2(5.71)
SD		2(5.71)	1(2.86)	1(2.86)	0	1(2.86)	0
PD		0	0	0	0	0	1(2.86)
RR		33(94.29)	34(97.14)	34(97.14)	35(100.00)	34(97.14)	34(97.14)
DCR		35(100.00)	35(100.00)	35(100.00)	35(100.00)	35(100.00)	34(97.14)
对照组	33						
CR		22(66.67)	28(84.85)	29(87.88)	29(87.88)	29(87.88)	28(84.85)
PR		8(24.24)	4(12.12)	3(9.09)	3(6.06)	4(12.12)	4(12.12)
SD		3(9.09)	1(3.03)	1(3.03)	1(3.03)	0	1(3.03)
PD		0	0	0	0	0	0
RR		30(90.91)	32(96.97)	32(96.97)	32(96.97)	33(100.00)	32(96.97)
DCR		33(100.00)	33(100.00)	33(100.00)	33(100.00)	33(100.00)	33(100.00)

表 3 急性不良反应统计结果 例(%)

不良反应类型	实验组 (n=35)			对照组 (n=33)			P 值
	I 度	II 度	III 度	I 度	II 度	III 度	
瘰疬样皮疹	18(51.43)	5(14.29)	0	10(30.30)	17(51.52)	1(3.03)	> 0.05
黏膜炎	10(28.57)	1(2.86)	18(51.43)	3(9.09)	2(6.06)	28(84.85)	< 0.05
放射性皮炎	23(65.71)	9(25.71)	1(2.86)	25(75.76)	6(18.18)	0	> 0.05
头晕	10(28.57)	0	0	2(6.06)	9(27.27)	0	> 0.05
疲劳	26(74.29)	1(2.86)	0	28(84.85)	2(6.06)	0	> 0.05
甲床炎	9(25.71)	2(5.71)	1(2.86)	7(21.21)	1(3.03)	0	> 0.05
消化道反应	11(31.43)	1(2.86)	0	19(57.58)	2(6.06)	0	< 0.05
白细胞减少	8(22.86)	1(2.86)	0	9(27.27)	5(15.15)	1(3.03)	> 0.05
血红蛋白下降	9(25.71)	3(8.57)	1(2.86)	21(63.64)	3(9.09)	0	< 0.05
肝功能异常	6(17.14)	2(5.71)	0	10(30.30)	5(15.15)	1(3.03)	< 0.05
味觉改变	1(2.86)	0	0	1(3.03)	1(3.03)	0	> 0.05

表 4 放疗引起的慢性不良反应结果 例(%)

不良反应类型	实验组 (n=35)			对照组 (n=33)			P 值
	I 度	II 度	III 度	I 度	II 度	III 度	
口腔干燥症	15(42.86)	9(25.71)	1(2.86)	10(30.30)	13(39.39)	3(9.09)	> 0.05
黏膜炎	14(40.00)	3(8.57)	0	20(60.60)	4(12.12)	0	< 0.05
吞咽困难	9(25.71)	7(20.00)	0	8(24.24)	7(21.21)	0	> 0.05
皮肤反应	20(57.14)	4(11.43)	0	21(63.64)	4(12.12)	0	> 0.05

表 5 两组治疗前后 T 细胞亚群变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

T 细胞亚群	实验组 (n = 35)		P 值	对照组 (n = 33)		P 值
	治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
CD3 (%)	61.35 ± 5.11	60.11 ± 4.23	0.27	61.89 ± 4.33	59.00 ± 5.23	0.02
CD4 (%)	28.89 ± 4.96	26.26 ± 5.56*	0.04	27.91 ± 5.69	23.01 ± 4.87	0.00
CD8 (%)	22.19 ± 6.12	20.78 ± 6.23	0.34	22.23 ± 4.44	21.12 ± 3.36	0.26
CD4/CD8	1.52 ± 0.39	1.50 ± 0.41*	0.84	1.49 ± 0.69	1.18 ± 0.78	0.09

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究结果显示,两种方案的疗效均明确,但 CR、PR、SD、PD、RR、DCR 在两组的构成比差异在任何时间段均无统计学意义,这和鼻咽癌 PF 方案(顺铂 + 5-氟尿嘧啶)正弦曲线式时辰化疗方案出现 CR 的比率明显高于常规的 PF 方案不同^[6]。原因可能如下:(1)PF 方案中,顺铂、5-氟尿嘧啶都是可用于时辰化疗的药物^[7],而本研究采用的西妥昔单抗到目前为止暂未发现适用于时辰化疗。(2)本研究病例数量相对少,有可能影响统计结果。但实验组的 CR 各时段均比对照组略高,提示顺铂正弦曲线式时辰化疗或许能在一定程度上提高疗效。

正弦曲线式时辰化疗是通过对正常组织、药物作用靶组织以及药物代谢动力学三者之间的昼夜变化规律及相互作用的研究,制定以生物节律为依据的优化时间调节给药方案,以提高药效、降低毒性、改善患者生活质量的一种化疗方法^[8]。表 3 显示,出现口腔黏膜炎的比例在两组中都非常高,在对照组中甚至高达 100%,而且 III 度口腔黏膜炎的发生率高达 84.85%,这和 Ma 等^[9]报道类似,但明显高于中山大学肿瘤中心单纯同期放化疗组 III 度口腔黏膜炎的发生率^[10],提示同期放化疗联合西妥昔单抗有可能加重不良反应,临床医生应引起注意。但实施正弦曲线式时辰化疗的观察组,口腔黏膜炎的发生率出现明显降低,且以 III 度发生率降低最明显。消化道反应、血红蛋白下降和肝功能异常的比率在两组间也有差异,同时实验组 I 度消化道反应和 I 度血红蛋白下降的比率明显较对照组减少,这和蒋华报道的相似^[11]。头晕的比率在两组间差异虽不明显,但实验组头晕程度明显减轻,上述结果提示正弦曲线式时辰化疗可以降低治疗中急性不良反应的发生率,原因可能如下:顺铂可以产生过多的自由基致脏器的脂质过氧化,从而引起严重胃肠道反应、骨髓抑制等不良反应,而机体分泌的还原型谷胱甘肽是一种昼夜分泌差异大(相差 1~5 倍,分泌高峰期在下午)的巯基三肽,其可以减轻甚至逆转铂类药物的细胞毒性,同时铂类药物血浆蛋白结合率的峰值波动达 55%,下午 16:00

的血浆蛋白结合率最高,凌晨 4:00 最低,当血浆蛋白结合率达最高而血中游离型铂类药物最少时毒性最低^[8,12],执行正弦曲线式时辰化疗后,顺铂的给药浓度和机体分泌还原型谷胱甘肽的高峰正好一致,从而减轻顺铂的毒性。值得一提的是,其他急性不良反应虽然在两组间差异无统计学意义,但实验组出现的比率和严重程度均较对照组少和轻,提示正弦曲线式时辰化疗在一定程度上也可减轻其他急性不良反应。

在由放疗引起的慢性不良反应中,仅黏膜炎发生比率在两组间存在差异,考虑化疗药物在杀死肿瘤细胞的同时,也对正常组织或器官造成不同程度损害,特别是增殖活跃的黏膜组织^[13],而执行正弦曲线式时辰化疗,可减轻同步放化疗相加的毒性。

表 5 显示,治疗结束后,两组 T 细胞亚群值有不同程度下降,而对照组的 CD4 和 CD4/CD8 均低于实验组,提示正弦曲线式时辰化疗可以减轻放化疗对细胞免疫功能的损害。这可能与按生物节律来选择时辰给药可以大大降低顺铂对淋巴系统的非选择性杀伤能力有关^[12]。

从临床观察可见,每例患者对本研究执行正弦曲线式时辰化疗产生的疗效、不良反应以及对细胞免疫功能的影响均不全相同,这可能与生物节律存在个体差异有关,国外通过检测时间指示基因来推算个体生理节律从而制定出个体化正弦曲线式时辰化疗方案应该是一个极佳的方向^[14]。

综上所述,IMRT 同期顺铂正弦曲线式时辰化疗联合西妥昔单抗方案治疗局部晚期鼻咽癌不但疗效明确,而且可以减轻或减少急慢性不良反应和放化疗对细胞免疫功能的损伤。

参考文献

- [1] 洗献清,江刚,谢民强.鼓室置管预防鼻咽癌放疗后分泌性中耳炎的临床价值[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,27(10):490-491.
- [2] 龚修云,金凤,吴伟莉,等.西妥昔单抗联合顺铂同步三维适形调强放疗治疗初治局部晚期鼻咽癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(10):919-922.
- [3] Walsh L, Gillham C, Dunne M, et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and

- neck squamous cell cancer (LAHNSCC) [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 98(1):38-41.
- [4] 唐冬寒,张钰霞,蔡静. 西妥昔单抗联合放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效观察[J]. *肿瘤药学*, 2013(2):119-121.
- [5] Feng HX, Guo SP, Li GR, et al. Toxicity of concurrent chemoradiotherapy with cetuximab for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9):170.
- [6] 刘德传,刘庆春,钟志凯. 鼻咽癌 PF 方案时辰化疗的临床研究[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(23):182-183.
- [7] Lin HX, Hua YJ, Chen QY, et al. Randomized study of sinusoidal chronomodulated versus flat intermittent induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by traditional radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin J Cancer*, 2013, 32(9):502-511.
- [8] 谢国丰,黄赖机,叶家才,等. 调强放疗同期时辰化疗治疗局部晚期鼻咽癌[J]. *广东医学*, 2014, 35(1):127-129.
- [9] Ma BB, Kam MK, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5):1287-1292.
- [10] Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):163-171.
- [11] 蒋华,刘燕文,姜维美. 顺铂的时辰化疗[J]. *肿瘤防治研究*, 2007, 34(9):714-715.
- [12] 任庆兰,吴永忠,陈晓晶,等. 放疗联合时辰化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效观察[J]. *现代预防医学*, 2010, 37(14):2761-2764.
- [13] 杨益群. 鼻咽癌放射性口腔黏膜炎的临床分析及护理[J]. *护士进修杂志*, 2010, 25(9):807-808.
- [14] Ueda HR, Chen W, Minami Y, et al. Molecular-timetable methods for detection of body time and rhythm disorders from single-time-point genome-wide expression profiles [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(31):11227-11232.

收稿日期:2014-12-14 修回日期:2015-01-20 编辑:王娜娜

(上接第 547 页)

参考文献

- [1] 袁玲,应豪,王德芬. 膳食多不饱和脂肪酸改善妊娠期糖尿病 SD 大鼠胰岛素抵抗的研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(4):308-311.
- [2] 薛丽丽,陈丹青. 妊娠期糖尿病患者视黄醇结合蛋白 4 的变化及其与血糖和血脂的代谢关系[J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(6):450-453.
- [3] 刘静,周莉,范玲. 妊娠期糖尿病血脂与胰岛素抵抗及妊娠结局的研究[J]. *医学综述*, 2012, 18(18):3067-3068, 3074.
- [4] 孔令英,杨慧霞. 妊娠期糖尿病孕妇血脂变化与胎盘脂质转运[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2013, 9(1):5-9.
- [5] Keskin DB, Allan DS, Rybalov B, et al. TGF beta promotes conversion of CD16⁺ peripheral blood NK cells into CD16⁻ NK cells with similarities to decidual NK cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(9):3378-3383.
- [6] 王翠花. 妊娠期糖尿病患者的血脂变化[J]. *医学综述*, 2014, 20(9):1618-1621.
- [7] 熊俊,唐卉,王素梅,等. GDM 患者血同型半胱氨酸水平及其与血脂相关性研究[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(12):1874.
- [8] 吴艳,柯旭,谢穗,等. 妊娠期糖尿病 PAI-1、D-2 聚体、血脂相关因子检测的临床意义[J]. *中国医药科学*, 2013, 3(4):123.
- [9] 钱惠勤,任慕兰. 孕妇妊娠中晚期 C-反应蛋白与胰岛素抵抗及血脂的相关性研究[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2009, 28(6):516-519.
- [10] 赵明红,徐先明. 妊娠期糖尿病患者血脂的变化[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2010, 31(4):524-527.
- [11] 朴顺福,杨晓菊,吴洪婧. 妊娠期糖尿病血液流变学及血脂变化的研究[J]. *基层医学论坛*, 2009, 13(7):205-207.
- [12] 姚家勇,张蔚起,韦天彬,等. 妊娠期糖代谢异常及妊娠高血压综合征孕妇血脂分析[J]. *临床医学*, 2011, 31(12):70-71.
- [13] Nakayama M, Takeda K, Kawano M, et al. Natural killer (NK)-dendritic cell interactions generate MHC class II-dressed NK cells that regulate CD4⁺ T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(45):18360-18365.
- [14] Alba A, Planas R, Clemente X, et al. Natural killer cells are required for accelerated type 1 diabetes driven by interferon-beta [J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 151(3):467-475.
- [15] Keskin DB, Allan DS, Rybalov B, et al. TGFβ promotes conversion of CD16⁺ peripheral blood NK cells into CD16⁻ NK cells with similarities to decidual NK cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(9):3378-3383.

收稿日期:2014-12-11 修回日期:2015-01-20 编辑:石嘉莹