

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.17.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240530.0946.006\(2024-05-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240530.0946.006(2024-05-30))

阿帕替尼联合卡培他滨及替莫唑胺治疗转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤的有效性及其安全性研究*

李铁钢¹, 崔志强²

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院肿瘤科, 石家庄 050082;

2. 河北工程大学附属医院乳腺外一科, 河北邯郸 056000)

[摘要] **目的** 探讨阿帕替尼联合卡培他滨及替莫唑胺治疗转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤的有效性及其安全性。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 6 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院收治的 28 例转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤患者为研究对象, 根据治疗方案的不同分为试验组($n=13$)和对照组($n=15$)。试验组给予阿帕替尼联合卡培他滨及替莫唑胺治疗, 对照组给予卡培他滨及替莫唑胺治疗, 直至疾病进展(PD)或不良反应不可耐受, 主要观察指标为中位无进展生存(PFS)时间, 次要终点包括客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)及不良反应情况。**结果** 试验组完全缓解(CR)0 例, 部分缓解(PR)6 例, 疾病稳定(SD)4 例, PD 3 例, ORR 为 46.15%, DCR 为 76.92%, 中位 PFS 时间为 10.8 个月。对照组 CR 0 例, PR 5 例, SD 4 例, PD 6 例, ORR 为 33.33%, DCR 为 60.00%, 中位 PFS 时间为 9.2 个月。试验组较对照组 PFS 时间延长 1.6 个月, PD 或死亡风险下降 58% ($HR=0.42, 95\%CI:0.19\sim0.93, P=0.0094$)。试验组发生化疗药物相关不良反应, 同时也出现抗血管生成靶向药相关不良反应, 但两组不良反应均为 1~2 级, 予以治疗后可耐受。**结论** 阿帕替尼联合卡培他滨及替莫唑胺治疗转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤有效、安全。

[关键词] 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 阿帕替尼; 替莫唑胺; 卡培他滨; 酪氨酸激酶抑制剂

[中图分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)17-2593-05

Efficacy and safety of apatinib combined with capecitabine and temozolomide in treatment of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm*

LI Tiegang¹, CUI Zhiqiang²

(1. Department of Oncology, 980 Hospital of Chinese PLA Joint Logistics Support Forces,

Shijiazhuang, Hebei 050082, China; 2. First Department of Breast Surgery, Affiliated

Hospital of Hebei Engineering University, Handan, Hebei 056000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of apatinib combined with capecitabine and temozolomide in the treatment of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm (GEP-NEN). **Methods** Twenty-eight patients with metastatic GEP-NEN admitted and treated in this hospital from January 2020 to June 2023 were selected as the study subjects and divided into the experimental group ($n=13$) and control group ($n=15$) according to different treatment regimens. The experiment group was given apatinib combined with capecitabine and temozolomide. The control group was given capecitabine and temozolomide. The medication lasted until the disease progression (PD) or adverse reactions were intolerable. The main observation indicators were the median progression-free survival (PFS) time. The secondary endpoints included the objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and adverse reactions. **Results** The experimental group had 0 case of complete remission (CR), 6 cases of partial remission (PR), 4 cases of stable disease (SD) and 3 cases of PD. ORR and DCR were 46.15% and 76.92% respectively, and the median PFS was 10.8 months. The control group had 0 case of CR, 5 cases of PR, 4 cases of SD and 6 cases of PD. ORR and DCR were 33.33% and 60.00% respectively, and the median PFS was 9.2 months. PFS in the experiment group was prolonged by 1.6 months than the control group. PD or death risk was decreased by 58% ($HR=0.42, 95\%CI:0.19\sim0.93, P=0.0094$). The chemotherapeutic drug related adverse reactions in the experimental group occurred, meanwhile the anti-angiogenesis targeting drug related adverse reactions also occurred, but the adverse

* 基金项目: 河北省石家庄市科学技术研究与发展计划项目(201200643)。

reactions in the two groups all were grade 1–2, which were tolerated after treatment. **Conclusion** Apatinib combined with capecitabine and temozolomide is effective and safe in the treatment of metastatic GEP-NEN.

[Key words] gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm; apatinib; temozolomide; capecitabine; tyrosine kinase inhibitors

神经内分泌肿瘤是一类起源于肽能神经元和神经内分泌细胞,具有神经内分泌分化并表达神经内分泌标志物的罕见肿瘤,可发生于全身各处^[1-2]。其中,胃肠胰神经内分泌肿瘤占全部神经内分泌肿瘤的70%,中国人群胃肠胰神经内分泌肿瘤好发于胰腺、直肠和胃,原发于小肠者较少见^[3-5]。2019年,世界卫生组织依据 ki-67 指数和核分裂象将胃肠胰神经内分泌肿瘤分为高分化的 G1、G2、G3 级神经内分泌瘤和低分化的神经内分泌瘤^[6-7],其治疗方式主要包括手术、化疗、生物治疗、分子靶向治疗、肽受体介导的放射性核素治疗及局部治疗。对于高分化转移性胃肠胰神经内分泌瘤,单药化疗有效率低,目前以替莫唑胺为基础的化疗在神经内分泌肿瘤中具有较好疗效,其中替莫唑胺联合卡培他滨(CAPTEM 方案)的反应率较高,是目前临床常用方案^[8]。

肿瘤血管生成是肿瘤生长、转移的重要因素,多靶点酪氨酸激酶抑制剂可以通过阻断肿瘤血管生成和直接抗肿瘤细胞来抑制肿瘤生长^[9-10]。研究发现,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-2 在肿瘤血管生成过程中起关键作用,胃肠胰神经内分泌肿瘤高表达 VEGFR-2^[11]。多靶点酪氨酸激酶抑制剂通过靶向 VEGFR-2 达到抑制肿瘤血管生成的目的,其中舒尼替尼在胰腺神经内分泌瘤中完成了Ⅲ期临床试验并被证明可明显提高晚期神经内分泌肿瘤患者的无进展生存(progression free survival, PFS)时间和总生存(overall survival, OS)时间^[12]。索凡替尼也在神经内分泌肿瘤患者中完成了Ⅲ期临床试验,目前被批准用于无法手术切除的局部晚期或转移性、进展期非功能性、分化良好(G1、G2)的胰腺和非胰腺来源的神经内分泌肿瘤^[13-14]。阿帕替尼是一种选择性靶向 VEGFR2 的新型口服小分子酪氨酸激酶抑制剂,目前已被国家药品监督管理局批准用于治疗既往至少接受过两种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者及既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌患者,缺乏治疗神经内分泌肿瘤的临床研究数据。因此,本课题组开展了一项阿帕替尼联合卡培他滨及替莫唑胺治疗转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤的单中心、双臂、开放标签的前瞻性临床研究,初步探讨阿帕替尼联合化疗治疗转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤的有效性及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 6 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院收治的 28 例转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤患者为研究对象。纳入标准:(1)经病理组织活检确诊为胃肠胰神经内分泌肿瘤,病理分级 G2~G3,无神经内分泌功能,影像学检查明确发生远处转移,无法手术切除;(2)美国东部肿瘤协作组(Eastern cooperative oncology group, ECOG)评分 0~2 分;(3)主要器官功能良好,中性粒细胞 $>1.5 \times 10^9/L$, PLT $>100 \times 10^9/L$,胆红素 <1.5 倍正常值上限, ALT <2 倍正常值上限,白蛋白 >28 g/L;(4)预期寿命 ≥ 3 个月。排除标准:(1)存在活动性胃肠道溃疡、严重心脑血管疾病、严重肝肾功能障碍、凝血功能障碍或活动性出血的患者;(2)高血压患者经降压药物治疗,血压仍控制不佳;(3)近 6 个月使用过其他抗血管生成靶向药物;(4)依从性差、不能配合随访;(5)研究者判断的其他不符合入组要求的条件。28 例研究对象中胃神经内分泌肿瘤 10 例,结直肠神经内分泌肿瘤 11 例,胰腺神经内分泌肿瘤 7 例。根据治疗方案的不同分为试验组($n=13$)和对照组($n=15$),两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院伦理委员会批准(审批号:2020-KY-78)。

表 1 两组一般资料比较 $[n(\%)]$

项目	试验组 ($n=13$)	对照组 ($n=15$)	χ^2	P
性别				0.71
男	9(69.2)	9(60.0)		
女	4(30.8)	6(40.0)		
ECOG 评分				0.99
1 分	8(61.5)	10(66.7)		
2 分	5(38.5)	5(33.3)		
原发部位			0.96	0.09
胃	5(38.5)	5(33.3)		
结直肠	5(38.5)	6(40.0)		
胰腺	3(23.1)	4(26.7)		
病理分级				0.99
G2	4(30.8)	5(33.3)		
G3	9(69.2)	10(66.7)		
转移部位			0.04	0.99
肝	7(53.8)	8(53.3)		

续表 1 两组一般资料比较[n(%)]

项目	试验组 (n=13)	对照组 (n=15)	χ^2	P
骨	3(23.1)	3(20.0)		
淋巴结	6(46.2)	6(40.0)		
≥2 个部位	6(46.2)	6(40.0)		

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

试验组每天早餐后 30 min 口服甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20140103)0.25 g, 卡培他滨片(齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20133361) 600~750 mg/m²(每天 2 次, 第 1~14 天)。替莫唑胺胶囊(北京双鹭药业股份有限公司, 国药准字 H20110153) 150~200 mg/m²(每天 1 次, 第 1~14 天), 每 28 天为 1 个周期。对照组给予卡培他滨片 600~750 mg/m²(每天 2 次, 第 1~14 天), 替莫唑胺胶囊 150~200 mg/m²(每天 1 次, 第 1~14 天), 每 28 天为 1 个周期。治疗持续到疾病进展(disease progression, PD)、患者退出、不可接受的毒性或死亡发生, 如出现不能耐受的不良反应需要停药。通过 CT 或 MRI 等影像学检查进行肿瘤评估, 基线评估至少包括胸部、腹部和盆腔的增强 CT 及脑部的增强 MRI, 治疗开始后每 6 周进行 CT 检查评价疗效, 如 PD 则停药, 改行其他治疗。治疗期间每日监测血压 1 次, 每周查血常规、尿常规、肝肾功能, 每个治疗周期查心电图, 随访日期截至 2023 年 12 月 31 日, 采用电话及门诊随访。

1.2.2 观察指标

研究的主要终点为中位 PFS 时间, 次要终点包括客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)及不良反应发生情况。根据实体肿瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1 进行疗效评价, 分别判定为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、PD。计算 $ORR = (CR + PR) / (CR + PR + SD + PD) \times 100\%$, $DCR = (CR + PR + SD) / (CR + PR + SD + PD) \times 100\%$ 。PFS 时间定义为从患者入组到肿瘤进展或任何原因导致的死亡时间, 以先发生者为准。采用美国国家癌症研究所常见不良反应事件术语标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) v4.0 评价不良反应, 分级 1~5 级。观察两组治疗期间不良反应的发生率, 包括高血压、蛋白尿、手足综合征、骨髓抑制、消化道反应、口腔黏膜炎等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析, 计数资料以

例数或百分比表示, 比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 采用 Kaplan-Meier 法评估并绘制生存曲线图, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

试验组 CR 0 例, PR 6 例, SD 4 例, PD 3 例, ORR 为 46.15%, DCR 为 76.92%, 中位 PFS 时间为 10.8 个月。对照组 CR 0 例, PR 5 例, SD 4 例, PD 6 例, ORR 为 33.33%, DCR 为 60.00%, 中位 PFS 时间为 9.2 个月。试验组较对照组 PFS 延长 1.6 个月, PD 或死亡风险下降 58% ($HR = 0.42, 95\% CI: 0.19 \sim 0.93, P = 0.009 4$), 见图 1。

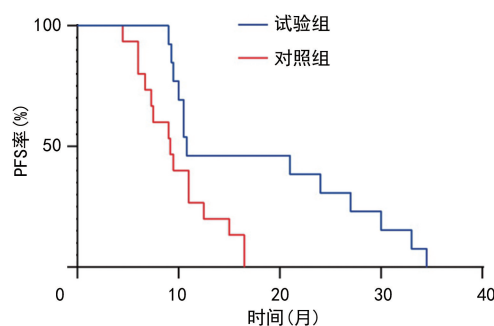


图 1 两组 PFS 曲线

2.2 两组不良反应发生情况比较

试验组发生化疗药物相关不良反应, 同时也出现抗血管生成靶向药相关不良反应, 但两组不良反应均为 1~2 级, 酌情予以治疗, 可以耐受, 见表 2。

表 2 两组不良反应发生情况比较

项目	试验组(n=13)			对照组(n=15)		
	1级 (n)	2级 (n)	合计 [n(%)]	1级 (n)	2级 (n)	合计 [n(%)]
WBC 减少	3	1	4(30.77)	3	2	5(33.33)
恶心呕吐	2	2	4(30.77)	3	2	5(33.33)
手足综合征	2	1	3(23.08)	1	1	2(13.33)
肝肾功能损伤	3	0	3(23.08)	3	0	3(20.00)
口腔黏膜炎	2	0	2(15.38)	1	1	2(13.33)
PLT 减少	1	0	1(7.69)	1	1	2(13.33)
高血压	3	0	3(23.08)	0	0	0
蛋白尿	1	1	2(15.38)	0	0	0

3 讨论

胃肠胰神经内分泌肿瘤早期诊断困难, 约 50% 的患者确诊时为局部晚期或已发生转移。对于晚期患者, 药物治疗是主要治疗方式。组织分化程度和细胞增殖活性对治疗方案选择至关重要, 分化好的胃肠胰神经内分泌肿瘤对化疗不敏感, 分化差的神经内分泌癌对化疗相对较敏感^[15], 但疗效不持久, 患者 OS 时间 < 16 个月^[16]。CAPTEM 方案(卡培他滨联合替莫

唑胺)已经在多个回顾性研究中证实能使神经内分泌肿瘤患者获益,尤其在 G1/G2 级患者一线治疗中应答率较高。抗血管生成药物作用通路主要集中在 VEGF/VEGFR,其中 VEGFR-2 激活,特别是胞内段活化,是启动血管新生的关键事件,通过抑制肿瘤新生血管可达到缩瘤的目的^[17-20]。神经内分泌肿瘤不仅有丰富的血供且高表达 VEGFR-2,从而为抗血管生成治疗奠定了理论基础。

阿帕替尼是选择性抑制 VEGFR-2 的酪氨酸激酶抑制剂^[21],通过与酪氨酸激酶的腺嘌呤核苷三磷酸相结合,使酪氨酸激酶无法激活,造成依赖 VEGFR-2 通路的血管内皮生长因子生成减少,从而有效抑制血管内皮细胞的增殖、迁移及血管生成,在胃癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、妇科肿瘤等多种移植瘤模型上有明显的抗肿瘤效果^[22-26]。抗血管生成治疗与化疗的抗肿瘤机制不同,二者联合使用具有协同作用。抗血管生成药物促使肿瘤血管正常化,有利于细胞毒药物发挥作用。关于阿帕替尼的不良反,有研究报道高血压最常见,其次为蛋白尿、手足综合征、骨髓抑制,但这些不良反大部分为 1~2 级且可控^[27-28]。本研究的设计思路源于上述理论,当细胞毒药物治疗神经内分泌肿瘤达到瓶颈及抗血管生成药物广泛应用后,设想将二者结合使用是否可实现突破,结果发现阿帕替尼联合 CAPTEM 方案治疗转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤不仅可以提高 ORR、DCR,还能够延长 PFS 时间,且不良反可控。

综上所述,阿帕替尼联合卡培他滨及替莫唑胺治疗转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤安全有效,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] POLEE I N, HERMANS B C M, VAN DER ZWAN J M, et al. Long-term survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a population-based study [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 172:252-263.
- [2] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(6):545-580.
- [3] 陈洁, 聂勇战, 吴文铭, 等. 中国肿瘤整合诊治指南 神经内分泌肿瘤 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2022:351-352.
- [4] 杨晓冉, 杨欢, 闫慧姣, 等. 2001—2010 年中国胃肠胰神经内分泌癌临床流行病学研究 [J]. *中国肿瘤*, 2021, 30(1):74-80.
- [5] 王鑫鑫, 王金庆, 张朋. 胃肠胰神经内分泌肿瘤临床特点及预后 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2020, 23(5):348-351.
- [6] NAGTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2):182-188.
- [7] RINDI G, METE O, UCCELLA S, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1):115-154.
- [8] DE RYCKE O, WALTER T, PERRIER M, et al. Alkylating agent rechallenge in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2021, 28(7):457-466.
- [9] LUGANO R, RAMACHANDRAN M, DIMBERG A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9):1745-1770.
- [10] XU J, SHEN L, BAI C, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours: a randomized, double-blind, placebo controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21:1489-1499.
- [11] KIESEWETTER B, RADERER M. How I treat neuroendocrine tumours [J]. *ESMO Open*, 2020, 5(4):e000811.
- [12] CHEN L, WANG W, JIN K Z, et al. Special issue "the advance of solid tumor research in China": prediction of Sunitinib efficacy using computed tomography in patients with pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(1):90-99.
- [13] 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2022 年版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(12):1305-1329.
- [14] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州) [J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(2):76-87.
- [15] RIZEN E N, PHAN A T. Neuroendocrine tumors: a relevant clinical update [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(6):703-714.
- [16] WANG W, ZHANG Y, PENG Y, et al. A ki-67 index to predict treatment response to the capecitabine/temozolo-mide regimen in neuroendocrine neoplasms: a retrospective multicenter study [J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111:752-763.

- [17] CHENG K, LIU C F, RAO G W. Anti-angiogenic agents: a review on vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) inhibitors[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(13): 2540-2564.
- [18] PENG Z, WEI J, WANG F, et al. Camrelizumab combined with chemotherapy followed by camrelizumab plus apatinib as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11): 3069-3078.
- [19] XIE C, ZHOU X, LIANG C, et al. Apatinib triggers autophagic and apoptotic cell death via VEGFR2/STAT3/PD-L1 and ROS/Nrf2/p62 signaling in lung cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 266.
- [20] HOSAKA K, YANG Y L, SEKI T, et al. Therapeutic paradigm of dual targeting VEGF and PDGF for effectively treating FGF-2 off-target tumors[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3704.
- [21] ZHAO S, REN S, JIANG T, et al. Low-dose apatinib optimizes tumor microenvironment and potentiates antitumor effect of PD-1/PD-L1 blockade in lung cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4): 630-643.
- [22] WEI W, BAN X, YANG F, et al. Phase II trial of efficacy, safety and biomarker analysis of sintilimab plus anlotinib for patients with recurrent or advanced endometrial cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e004338.
- [23] LIU J, WANG Y, TIAN Z, et al. Multicenter phase II trial of Camrelizumab combined with Apatinib and Eribulin in heavily pretreated patients with advanced triple-negative breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3011.
- [24] ZENG T, SUN C, LIANG Y, et al. A real-world multicentre retrospective study of low-dose apatinib for human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. *Cancers*, 2022, 14(17): 4084.
- [25] XU Q, WANG J, SUN Y, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus anlotinib for PD-L1-positive recurrent or metastatic cervical cancer: a multicenter, single-arm, prospective phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16): 1795-1805.
- [26] 李铁钢, 崔志强. 阿帕替尼三线治疗广泛期小细胞肺癌的有效性与安全性研究[J]. *重庆医学*, 2023, 52(17): 2606-2609.
- [27] 李丹, 孙焱, 曹雯, 等. 甲磺酸阿帕替尼上市后不良反应文献回顾性分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(16): 1659-1664.
- [28] MUTLU L, TYMON-ROSARIO J, HAROLD J, et al. Targeted treatment options for the management of metastatic/persistent and recurrent cervical cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(6): 633-645.

(收稿日期: 2024-03-02 修回日期: 2024-07-02)

(编辑: 袁皓伟)

(上接第 2592 页)

- [22] YU J, LIU Y, PENG W, et al. Serum VCAM-1 and ICAM-1 measurement assists for MACE risk estimation in ST-segment elevation myocardial infarction patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(10): e24685.
- [23] GUO J, HU Z, REN L, et al. Circulating tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and interleukin-17A estimates increased major adverse cardiac event risk in acute myocardial infarction patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2023, 37(5): e24853.
- [24] WU H, ZHANG J. MiR-126 in peripheral blood mononuclear cells negatively correlates with risk and severity and is associated with inflammatory cytokines as well as intercellular adhesion molecule-1 in patients with coronary artery disease[J]. *Cardiology*, 2018, 139(2): 110-118.
- [25] UDAYA R, SIVAKANESAN R. Synopsis of bi-omarkers of atheromatous plaque formation, rupture and thrombosis in the diagnosis of acute coronary syndromes[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2022, 18(5): 53-62.

(收稿日期: 2023-12-25 修回日期: 2024-06-11)

(编辑: 张芑捷)