论著

文章编号:1000-5404(2010)14-1508-04

依达拉奉在体外循环心脏瓣膜置换术中的作用

陈 斌[1],左友波[1],张国元[2],赖应龙[3] (637000 四川 南充,川北医学院附属医院:麻醉科[1],检验科[2],胸外科[3])

[摘要] **目的** 探讨在体外循环术(cardiopulmonary bypass, CPB)中运用自由基清除剂依达拉奉对心脏瓣膜置换术患者是否具有心脑保护作用。**方法** 选择我院2009年3-12月行二尖瓣或主动脉瓣置换术患者30例,男性7例,女性23例,年龄23~63(41.4±10.4)岁。采用随机数字表法将患者分为研究组(14例)和对照组(16例)。研究组在体外循环开始时依达拉奉0.5 mg/kg稀释成20 ml一次性加入体外循环机;对照组在同一时点加入生理盐水20 ml。2组分别于体外循环开始时(T_0)、体外循环结束时(T_1)、体外循环结束后30 min(T_2)、6 h(T_3)和24 h(T_4),采集患者桡动脉血,检测红细胞压积(hematocrit,HCT)、丙二醛(malondialdehyde,MDA)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、血清肌钙蛋白Ⅰ(cardiac troponin I,cTnI)、肌酸磷酸激酶同工酶(creatine kinase-MB,CK-MB)、肌红蛋白(myoglobin,Myo)、神经元烯醇化酶(Neuron-specific enolase,NSE)、S100蛋白水平。观察并记录患者术中心脏复跳情况和术后严重并发症。**结果** 研究组HCT浓度T_1~T_3时间段、cTnI在T_4时间点低于对照组($P<0.05$);2组MDA、iNOS、CK-MB、Myo、NSE、S100蛋白在各时间点均无明显差异($P>0.05$),术中心脏复跳情况亦无明显差异性($P>0.05$)。研究组有1例在术后出现了急性肾功能衰竭。**结论** 在CPB中运用依达拉奉对心脏瓣膜置换术患者无明确心脑保护作用,并有可能出现急性肾功能衰竭、红细胞减少等不良反应。

[关键词] 体外循环;自由基清除剂;再灌注损伤;心脏瓣膜假体植入;手术期间;治疗,临床研究性

[中图法分类号] R654.1;R654.2;R977 **[文献标志码]** A

Role of edaravone in patients undergoing cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass: report of 30 cases

Chen Bin[1], Zuo Youbo[1], Zhang Guoyuan[2], Lai Yinglong[3] ([1]Department of Anesthesiology, [2]Department of Clinical Laboratory, [3]Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan Province, 637000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of the free radical scavenger, edaravone, on patients undergoing cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Thirty patients, including 7 males and 23 females, at a mean age of 41.4±10.4 (23 to 63), undergoing mitral or/and aortic valve replacement (MVR or AVR) under CPB from March to December 2009 in our hospital were subjected, and then divided into 2 matched groups by means of random number table, study group ($n=14$) and control group ($n=16$). Inclusion criteria: patients received valve replacement surgery under CPB; aging from 20 to 65; heart function: class Ⅰ to Ⅲ; liver, kidney and lung function properly; blood gas and electrolyte properly. Exclude criteria: preoperatively used scavenger and the like; there was a history of cerebrovascular or neuropsychiatric symptoms; had a history of myocardial infarction or other coronary artery disease. In the intervention group, 0.5 mg/kg of edaravone was diluted to 20 ml and introduced into CPB unit at the beginning, while the same dose of saline water was given in control group in the same way. Blood samples were collected from radial artery at following 5 time points, the beginning of CPB (T_0), the end of CPB (T_1), 30 min (T_2), 6 h (T_3), and 24 h (T_4) after CPB. After the blood samples of all cases were collected, the serum level of hematocrit (HCT), malondialdehyde (MDA), inducible nitric oxide synthase (iNOS), cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase-MB (CK-MB), myoglobin (Myo), S100 protein and neuron-specific enolase (NSE) was detected. Cardiac resuscitation and critically postoperative complications were observed. **Results** The level of HCT at T_1-T_3, cTnI at T_4 was lower in study group than that in control ($P<0.05$). There was no obvious difference in MDA, iNOS, CK-MB, Myo, NSE and S100 protein between 2 groups at all 5 time points ($P<0.05$). There was also

[基金项目] 四川省教育厅自然科学科研项目(2003B058)

[通信作者] 陈 斌,电话:(0817)2262434,E-mail: chenbin8703@yahoo.com.cn

no obvious difference in the indexes of cardiac resuscitation between 2 groups ($P<0.05$). One case was found to have acute kidney failure in study group. **Conclusion** There is no obvious cardiocerebral protective effect of edaravone in cardiac valve replacement surgery under CPB, and is even accompanied by some complications, such as acute kidney failure, erythrocytes decrease, and so on.

[Key words] cardiopulmonary bypass; free radical scavengers; reperfusion injury; heart valve prosthesis implantation; intraoperative period; therapies, investigational

Supported by the Project of Natural Scientific Research of Department of Education of Sichuan Province (2003B058). Corresponding author: Chen Bin, Tel: 86-817-2262434, E-mail: chenbin8703@yahoo.com.cn

近年来,尽管体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)和外科手术技术有了长足的提高和进步,心脑损伤依然是心脏外科手术后的主要并发症之一。近年来研究[1-4]发现自由基清除剂依达拉奉对脑缺血再灌注具有良好的保护作用。已有临床研究[5-8]将依达拉奉应用于体外循环中。但是,体外循环有很大的特殊性,依达拉奉也存在肝肾功能损害、血液系统影响等不良反应,依达拉奉应用于体外循环是否具有同等功效和是否安全值得探讨。本研究在体外循环中应用依达拉奉,观察心脏瓣膜置换术患者围手术期反映心脑损伤指标水平和自由基代谢水平的变化,以研究体外循环中应用依达拉奉的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经医院医学伦理委员会批准,患者和家属签署知情同意书。选择我院 2009 年 3 – 12 月行二尖瓣或主动脉瓣置换术患者。纳入标准:①在体外循环下行瓣膜置换术患者;②年龄 20 ~ 65 岁;③心功能Ⅰ ~ Ⅲ级;④肝、肾及肺功能正常;⑤血气、电解质正常。排除标准:①术前已使用依达拉奉及相关自由基清除剂;②有脑血管病史及神经精神症状;③有心肌梗死等冠状动脉病史。退出标准:①术中心脏未完全停跳;②术中二次或多次转机;③临床资料不完整。收集病例 30 例,男性 7 例,女性 23 例,年龄 23 ~ 63(41.4 ± 10.4)岁。其中二瓣置换(mitral valve replacement, MVR) 22 例,主动脉瓣置换(aortic valve replacement, AVR) 4 例,二尖瓣、主动脉瓣双瓣置换 4 例。术前心功能Ⅰ级 2 例,Ⅱ级 22 例,Ⅲ级 6 例。患者均无高血压、糖尿病;肺、肝、肾功能正常;既往无神经、精神病史。采用随机数字表法将患者分为 2 组。研究组:14 例,在体外循环开始时依达拉奉(批号: 80-090115,南京先声东元制药有限公司,商品名:必存,10 mg/5 ml) 0.5 mg/kg 稀释成 20 ml 一次性加入体外循环机;对照组:16 例,在同一时点加入生理盐水 20 ml。其他条件均相同。

1.2 麻醉与体外循环方法

全部患者采用静脉诱导,大剂量芬太尼加七氟醚复合维持麻醉。体外循环中,上腔静脉阻断期间,停止机械通气和吸入麻醉药,静脉追加咪达唑仑 0.2 mg/kg;每间隔 30 min 追加芬太尼 5 ~ 10 μg/kg,维库溴胺 0.08 mg/kg 维持麻醉。体外循环采用 Jostra 体外循环机、西京科威膜式氧合器。预充液含有复方氯化钠注射液、羟乙基淀粉 130/0.4、甘露醇和 5% 碳酸氢钠等成分,体外循环机内事先给予地塞米松 20 mg、呋塞米 20 mg、头孢西丁钠 2.0 g、乌司他丁 10 000 U/kg 和电解质等药物。CPB 中采用中度低温(27 ~ 32 ℃)、中度血液稀释(Hct 0.20 ~ 0.26)和 α 血气管理。全身灌注量为 50 ~ 80 ml/(kg · min),氧流量为灌注量的 1/2 ~ 2/3。通过调节灌流量使平均动脉压维持在 50 ~ 80 mmHg 之间。心肌保护采用 StThomas Ⅱ心脏停搏液,降温至鼻咽温为 31 ℃时阻断升主动脉,经主动脉根部灌入停跳液,首次 20 ml/kg,以后每间隔 30 min 以 10 ml/kg 灌注 1 次。

1.3 指标检测方法

观察并记录术中心脏复跳情况(是否使用电除颤)和术后严重并发症(如死亡、肝肾功能损害等)。并于 CPB 开始时(T_0),CPB 结束时(T_1)及结束后 30 min(T_2)、6 h(T_3)和 24 h(T_4),采集患者桡动脉血,检测红细胞压积(hematocrit, HCT)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、血清肌钙蛋白Ⅰ(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸磷酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、肌红蛋白(myoglobin, Myo)、神经元烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、S100 蛋白水平。指标检测方法:采用化学比色法测定 MDA、iNOS(标本送湘雅医学院研究所检测),采用免疫夹心双抗体酶联免疫吸附法(ELISA)定量检测患者血清中 S100 蛋白(意大利索林公司提供测试剂盒)、NSE(北京博士德生物工程公司提供测定试剂盒),采用化学发光微粒子免疫分析(CMIA)定量检测患者血清 cTnI、CK-MB、Mb(美国雅培公司提供试剂盒)。为消除 CPB 中血液稀释的影响,用 Taylor 公式(各指标校正值 = 实际测量值 × HCT 基础值/HCT 测量值)校正。

1.4 统计学分析

统计数据分析用 SPSS 11.5 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较用配对 t 检验,组间比较用独立 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

2 组病例性别、年龄、体质量、左室射血分数、CPB 时间等一般资料比较均无显著性差异,在术中心脏复跳方式亦无明显差异($P>0.05$,表 1)。研究组在术后出现急性肾功能衰竭 1 例。术后无死亡病例。

表1 2组病例围术期临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别比(男/女)	年龄(岁)	体质量(kg)	舒张期末左室前后径(mm)	左室射血分数(%)	CPB时间(min)	主动脉阻断时间(min)	辅助转流时间(min)	复跳方式(主动/电除颤)
研究组	14	2/12	40.1±11.9	53.6±9.3	48.9±10.2	59.4±9.3	132.8±50.5	92.4±43.8	31.8±6.9	11/3
对照组	16	5/11	42.4±9.2	51.8±6.6	52.2±8.2	57.5±9.0	118.4±41.4	77.3±39.5	32.9±7.5	12/4

表2 2组病例HCT、MDA、iNOS、cTnI、CK-MB、Mb、S100、NSE值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HCT	MDA(nmol/ml)	iNOS(IU/ml)	cTnI(ng/ml)	CK-MB(ng/ml)	Mb(ng/ml)	S100(μg/L)	NSE(μg/L)
研究组	14								
T_0		0.26±0.05	5.16±0.51	37.26±2.48	0.07±0.12	0.75±0.64	146.7±108.3	1.59±1.04	20.86±6.86
T_1		0.23±0.03[a]	6.01±1.94	41.38±10.28	3.79±1.96[b]	20.93±9.01[b]	907.5±306.6[b]	5.27±2.53[b]	31.07±6.74[b]
T_2		0.24±0.02[a]	5.94±1.12[b]	39.89±9.21	4.86±2.73[b]	24.33±10.07[b]	813.7±310.7[b]	3.44±1.51[b]	28.07±8.33[b]
T_3		0.31±0.03[ab]	4.73±1.44	32.32±8.12	5.70±3.37[b]	26.07±9.84[b]	195.7±85.4	0.52±0.21[b]	28.81±12.52[b]
T_4		0.31±0.02[b]	4.58±1.02	31.10±7.12[b]	3.31±1.38[a,b]	9.89±4.65[b]	222.7±133.0	0.35±0.16[b]	21.68±4.87
对照组	16								
T_0		0.27±0.06	5.21±0.31	36.86±2.62	0.09±0.11	0.89±0.45	129.2±63.6	1.29±0.52	17.23±7.43
T_1		0.26±0.03	5.50±0.95	39.54±5.68	2.82±1.76[b]	19.69±8.92[b]	789.6±237.1[b]	3.89±2.33[b]	27.99±9.06[b]
T_2		0.27±0.03	5.73±0.72[b]	40.19±6.58	3.94±2.66[b]	23.43±10.44[b]	686.1±238.8[b]	2.98±1.61[b]	23.85±7.17[b]
T_3		0.33±0.03[b]	4.46±1.22[b]	31.20±7.44[b]	7.22±5.00[b]	28.42±10.85[b]	182.6±82.1[b]	0.44±0.15[b]	23.16±6.73[b]
T_4		0.32±0.04[b]	4.68±1.24	32.51±7.70	6.89±3.93[b]	13.60±6.38[b]	283.6±235.6[b]	0.51±0.38[b]	21.93±7.35

a: $P<0.05$,与对照组比较; b: $P<0.05$,与T_0比较

2.2 检测指标变化

2.2.1 自由基代谢水平及HCT的变化 2组MDA、iNOS浓度在组间各时点均无明显差异性($P>0.05$)。2组MDA在T_2时点高于T_0($P<0.05$);对照组MDA在T_3时低于T_0;iNOS在实验组T_4时点低于T_0,在对照组T_3时点低于T_0($P<0.05$)。2组HCT在T_3、T_4时间段明显高于T_0时点($P<0.05$),实验组HCT在T_1~T_3时段低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.2.2 心肌损伤指标 2组CK-MB、Mb浓度在组间各时点无明显差异性($P>0.05$),研究组cTnI浓度在T_4时点低于对照组($P<0.05$)。2组cTnI、CK-MB在T_1~T_4时点高于T_0($P<0.05$),且在T_3时达高峰;而Mb在T_1时即达高峰,后逐步下降,在E组T_3时恢复至基础值。见表2。

2.2.3 脑损伤指标 NSE、S100蛋白组间比较无明显差异($P>0.05$)。2组NSE、S100蛋白在T_1时达高峰,NSE在T_1~T_3时点高于T_0,在T_4时接近基础值;而S100蛋白在T_1、T_2时高于T_0,在T_3、T_4低于T_0($P<0.05$)。见表2。

3 讨论

心脏瓣膜置换术大多在CPB下进行,易引起心脑缺血再灌注损伤。缺血再灌注损伤通常认为与自由基及其脂质过氧化作用、花生四烯酸代谢及前列腺素的生成等密切相关。MDA是脂质过氧化的终末产物之一,测试血清中MDA含量可反映机体内脂质过氧化程度,反映出细胞的损害。血清cTnI、CK-MB和Myo是反映心肌损伤的灵敏指标。血清S100蛋白和NSE是反映CPB心脏手术后脑损伤的早期敏感指标。依达拉奉是一种新型自由基清除剂,动物和部分生理病理缺血再灌注模型证实依达拉奉可以清除自由基,使MDA降低;抑制iNOS的生成,减轻炎症因子等造成的损害;具有良好心脑保护作用,使血清cTnI、CK-MB、Myo和S100蛋白、NSE的水平降低。但在非正常生理,尤其是CPB下,人体微循环的非搏动性灌注、人工管道、低温等因素的影响,依达拉奉的自由基清除作用与心脑保护功能值得继续研究和探讨。

本研究结果显示,研究组与对照组的MDA、iNOS值组间并无统计学差异,说明依达拉奉在体外循环中应用自由基清除功效并不明显。除研究组cTnI浓度在T_4时点低于对照组外,2组CK-MB、Myo浓度及cTnI在其他时点无统计学差异性,这说明依达拉奉在体外循环下或许有一定的心肌保护作用,但其作用并不确切。2组NSE、S100蛋白组间亦无统计学差异,这说明依达拉奉在体外循环下并无明显脑保护效应。

本研究结果提示:依达拉奉在体外循环下并无明确保护效应。这可能与依达拉奉的临床应用范围、依达拉奉的不良反应和体外循环的特殊性等有关。首先,依达拉奉在临床上主要用于改善急性脑 所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍,在体外循环中并没有展开大规模的临床实验。其次,必存-依达拉奉有许多相关不良反应,在体外循环中可能更加常见和明显。其中依达拉奉的药物不良反应以转氨酶升高、皮肤损害和肾功能损害发生率较高[9,10]。且依达拉奉于2001年6月自日本上市后,曾因导致急性肾功能衰竭,包括死亡12例,在日本接受多次安全警告。日本厚生省在药物不良反应公告上发布信息,要求对其严重不良反应增加新的安全警告[11]。本实验研究组出现术后急性肾功能衰竭1例,HCT在T_1~T_3时段低于对照组($P<0.05$),这不能排除与依达拉奉的不良反应和体外循环的特殊性有关。

因此,我们推测,可能由于体外循环灌注方式为平

流持续灌注而非搏动性灌注,导致非正常生理的微循环灌注;以及低温、体外循环的人工管道等因素均可影响自由基的释放与存在形式,也可能影响依达拉奉的解离状态,使其不能释放出质子生成依达拉奉基团,使转移给自由基电子的过程受到阻碍,从而影响依达拉奉的自由基清除作用。依达拉奉在临床体外循环中的应用价值需要进一步研究证实,其相关不良反应也值得注意。

参考文献:

[1] Tanaka M. Pharmacological and clinical profile of the free radical scavenger edaravone as a neuroprotective agent[J]. Nippon Yakarigaku Zasshi, 2002,119(5): 301 - 308.
[2] Ikeda T, Xia Y X, Kaneko M, *et al*. Effect of the free radical scavenger, 3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (MCI-186), on hypoxia-ischemia-induced brain injury in neonatal rats[J]. Neurosci Lett, 2002, 329(1): 33 - 36.
[3] Shichinohe H, Kuroda S, Yasuda H, *et al*. Neuroprotective effects of the free radical scavenger Edaravone (MCI-186) in mice permanent focal brain ischemia[J]. Brain Res, 2004, 1029(2): 200 - 206.
[4] Takabatake Y, Uno E, Wakamatsu K, *et al*. The clinical effect of combination therapy with edaravone and sodium ozagrel for acute cerebral infarction[J]. No To Shinekei, 2003,55(7): 589 - 593.
[5] 蒋杰,陈亦江,陈亮,等. 依达拉奉对心脏瓣膜置换术患者脑损伤的影响[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2006,26(7): 570 - 573.
[6] 施峥嵘,陈亦江,仇万山. 依达拉奉对心肺转流心脏瓣膜手术患者的脑保护作用[J]. 江苏医药,2007,33(5): 466 - 468.
[7] 李军,秦建伟,梁永年,等. 依达拉奉在联合瓣膜置换术中对心肌的保护作用[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2006,26(9): 849 - 852.
[8] 李军,秦建伟,邵永丰,等. 依达拉奉在体外循环心脏手术中对心肌的保护作用[J]. 中国体外循环杂志,2005,3(3): 140 - 142.
[9] 陈卫东,茅新蕾,黄向东. 依达拉奉不良反应的回顾性分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2007,26(12): 952 - 954.
[10] 王淑洁,张建华,李俊英,等. 依达拉奉不良反应的文献分析[J]. 实用药物与临床,2009, 12(6): 446 - 447.
[11] 肖志梅,李炎清. 依达拉奉在日本接受更多安全警告[J]. 中国药师,2004, 7(9): 672.

(收稿:2010-03-31;修回:2010-04-27)
(编辑 吴培红)

(上接 1503 页)

2.3 回归分析

经过手术区域淋巴结清扫后的病理证实,36 例有不同程度的区域淋巴结转移,转移率为 48.0%。检查腋窝淋巴结数量为 1 ~ 50 个,平均 11.9 个;发现有转移的数量为 1 ~ 25 个,平均 3.1 个。以是否有腋窝淋巴转移为因变量,使用 Logistic 回归中的 Wald 后退法进行回归分析,最后得到 4 个影响因素(χ^2 = 25.00, P < 0.01)。慢性病数量、肿瘤大小、ER 过度表达为危险因素,病理类型(浸润性导管癌、浸润性小叶癌和其他类型癌)为保护因素,其 *OR* 值分别为 2.28、2.51、4.27 和 0.47。

3 讨论

本研究发现慢性疾病是淋巴结转移的危险因素,可能由于慢性疾病的存在增加了患者的顾虑而延长了发病到就诊的时间。慢性疾病的存在也影响着诊治方式的选择,增加了手术麻醉的风险,影响了手术切口的愈合。

本研究中 ER 的过度表达率为 56.0%,与多数研究报道老年人乳腺肿瘤的由于肿瘤生长慢,侵袭性较低、分化较好一致[4-7]。绝经时间相对较长的 70 岁以上的老年人肿瘤的分化程度更好。乳腺癌腋窝淋巴结转移的比例 48.0%,提示我们有必要采取综合干预的手段,提高老年自我检查意识,定期检查,做到早发现、早诊断、早治疗[8,9]。

腋窝淋巴结转移与肿瘤大小和病理类型与申郑堂等[9,10]的研究一致。手术切除仍然是乳腺癌首选的主要治疗手段。在患者身体条件许可的前提下,乳腺切除术与淋巴结清扫术相结合使用可以改善患者的生活质量[11]。

参考文献:

[1] Louwman W J, Vulto J C, Verhoeven R H, *et al*. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(15): 2242 - 2252.
[2] Tavafian SS, Hasani L, Aghamolaei T, *et al*. Prediction of breast self-examination in a sample of Iranian women: an application of the Health Belief Model[J]. BMC Womens Health, 2009, 9: 37.
[3] Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, *et al*. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopasual patients[J]. Cancer, 2004, 101(6): 1302 - 1310.
[4] Pierga J Y, Girre V, Laurence V, *et al*. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age[J]. Breast, 2004, 13(5): 369 - 375.
[5] Koo J S, Jung W, Shin E, *et al*. Impact of grade, hormone receptor, and HER-2 status in women with breast cancer on response to specific chemotherapeutic agents by in vitro adenosine triphosphate-based chemotherapy response assay[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(6): 1150 - 1157.
[6] Onitilo A A, Engel J M, Greenlee R T, *et al*. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival[J]. Clin Med Res, 2009, 7(1/2): 4 - 13.
[7] Chen Y Y, DeVries S, Anderson J, *et al*. Pathologic and biologic response to preoperative endocrine therapy in patients with ER-positive ductal carcinoma *in situ*[J]. BMC Cancer, 2009, 9: 285.
[8] Macleod U, Mitchell E D, Burgess C, *et al*. Risk factors for delayed presentation and referral of symptomatic cancer: evidence for common cancers[J]. Br J Cancer, 2009, 101(Suppl 2): S92 - S101.
[9] 申郑堂, 陈飞宇, 欧慧英, 等. 乳腺癌非哨兵淋巴结转移的预测[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(5): 608 - 610.
[10] 陈进, 王卫理, 谢智惠. 70 岁以上老年女性乳腺癌临床病理学特征探讨[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(10): 1010 - 1011.
[11] Holmes C E, Muss H B. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly[J]. CA Cancer J Clin, 2003, 53(4): 227 - 244.

(收稿:2009-12-22;修回:2010-04-03)
(编辑 邓强庭)