

# 低分子肝素钙联合 $\alpha$ -硫辛酸对糖尿病足的疗效\*

王雨 徐旭英 李田田 王广宇 邵雪梅

(首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010)

**【摘要】** 目的 探讨低分子肝素钙联合  $\alpha$ -硫辛酸对糖尿病足的疗效及作用机制。方法 回顾性分析 2019 年 1 月—2022 年 12 月在我院接受治疗的糖尿病足患者 89 例,按照治疗方式的不同分为观察组(44 例)和对照组(45 例)。两组患者在常规治疗的基础上,对照组采用  $\alpha$ -硫辛酸治疗,观察组采用低分子肝素钙联合  $\alpha$ -硫辛酸联合治疗,比较两组患者治疗前后的经皮氧分压(TcPO<sub>2</sub>)值、足背动脉血流速度和半径、血清指标变化、治疗后的溃疡面积、创面肉芽情况、临床疗效及不良反应情况。结果 治疗后,两组患者的 TcPO<sub>2</sub> 值均较治疗前降低,且观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗前,两组足背动脉血流速度和足背动脉内径差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后,观察组与对照组相比增高明显( $P < 0.05$ )。治疗前,两组血清 IL-6、基质金属蛋白(MMP)-2 及 MMP-9 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后,观察组血清 IL-6、MMP-2、MMP-9 水平均低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组溃疡面积、创面肉芽改善优于对照组( $P < 0.05$ );观察组的临床治疗总有效率高于对照组( $P < 0.05$ );观察组的不良反应发生率与对照组对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 给予糖尿病足患者低分子肝素钙与  $\alpha$ -硫辛酸联合干预,有利于改善患者肢端局部缺血,增加足部血液循环,促进创面愈合,提高临床治疗效果,且不良反应较少,可供临床借鉴。

**【关键词】** 糖尿病足;低分子肝素钙; $\alpha$ -硫辛酸;临床疗效;作用机制

**【中图分类号】** R587.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.011

## Efficacy and mechanism of low molecular weight heparin calcium combined with $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic foot

WANG Yu, XYU Xyuying, LI Tiantian, WANG Guangyu, SHAO Xuemei

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the efficacy and mechanism of low molecular weight heparin calcium combined with  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic foot. **Methods** A retrospective analysis of 89 diabetic foot patients who received treatment in our hospital from 2019 to 2022 was divided into observation group (44 cases) and control group (45 cases) according to different treatment methods. Above, the control group was treated with  $\alpha$ -lipoic acid, the observation group was treated with low molecular weight heparin calcium combined with  $\alpha$ -lipoic acid. The TcPO<sub>2</sub> value, the blood flow velocity and radius of the dorsal artery of the foot, the changes of serum indexes, the ulcer area, wound granulation, clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the TcPO<sub>2</sub> values of the two groups of patients were lower than those before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the observation group was significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in serum IL-6, MMP-2 and MMP-9 between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of each index in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement of ulcer area and wound granulation in the observation group were better than those in the control group, and were comparable ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of clinical treatment was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was compared with that in the control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The combined in-

基金项目:国家自然科学基金委员会资助项目(81673975)

通讯作者:徐旭英,主任医师, tel:13121515220

引用本文:王雨,徐旭英,李田田,等.低分子肝素钙联合  $\alpha$ -硫辛酸对治疗糖尿病足的疗效[J].西部医学,2023,35(10):1469-1472,1477. DOI:

10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.011

tervention of low molecular weight heparin calcium and  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic foot patients is beneficial to improve extremity ischemia, increase foot blood circulation, promote wound healing, and improve clinical treatment effect, and has fewer adverse reactions, which is worthwhile of clinical promotion and application.

**【Key words】** Diabetic foot; Low molecular weight heparin calcium;  $\alpha$ -lipoic acid; Clinical efficacy; Mechanism of action

糖尿病足是指糖尿病患者下肢远端神经异常和血管病变导致的足部感染、溃疡和深层组织破坏,属于一种常见的糖尿病慢性并发症<sup>[1-2]</sup>。我国近年来发病率逐年提高,该病病期较长,病情严重可导致截肢等后果,对患者的生活质量和生命安全造成威胁。临床常用的治疗方式为清创药膏等治疗足部溃疡,通过药物涂抹局部,将坏死组织清除,促进新鲜肉芽组织的生成,但由于部分伤口表面覆盖炎性坏死组织,无活性,药效得不到吸收,治疗效果不佳,且长时间使用患者容易产生一定的耐药性,因此,无法从根本上解决问题<sup>[3-4]</sup>。 $\alpha$ -硫辛酸可有效阻止蛋白质糖基化,对控制血糖和防止因高血糖所导致的神经病变具有一定的积极作用,但单一采用该药物治疗,患者的预后效果并不理想<sup>[5-6]</sup>。有研究<sup>[7]</sup>发现,低分子肝素钙可通过抑制凝血因子,达到抗凝的作用,有效预防和治疗深静脉血栓的形成,在治疗糖尿病足上取得不错的疗效。本研究探讨低分子肝素钙联合  $\alpha$ -硫辛酸对治疗糖尿病足的疗效及作用机制,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月—2022 年 12 月期间在我院接受治疗的糖尿病足患者 89 例,按照治疗方式的不同分为观察组(44 例)和对照组(45 例)。纳入标准:①符合 WHO 糖尿病及糖尿病足的诊断标准<sup>[8-9]</sup>。②病历资料完整。③患者意识清晰且无言语、沟通障碍。④患者及家属均知情且签署同意书。排除标准:①对相关治疗药物过敏史者。②患有严重的心、肝、肾功能不全者。③合并严重的感染性疾病。④消化道出血者。

1.2 方法 两组患者均进行常规治疗,包括控制饮食,禁止摄入高糖高淀粉食物,制定良好的作息时间表,帮助患者养成规律的作息习惯,督促患者进行适量运动,使用胰岛素降血糖,给予患者降压药物来进行血压控制等,同时,对患者创面进行清创处理,取出坏死组织,利用过氧化氢进行冲洗,利用碘伏消毒,利用纱布对其创面进行覆盖,并根据创口处分泌物培养结果进行抗感染治疗。在此基础上,对照组患者采用  $\alpha$ -硫辛酸注射液(12 mL:0.3 g,批号 020564,批准文号:国药准字 H20056403,上海现代哈森药业有限公司)0.6 g+0.9%氯化钠注射液(250 mL,批号:2112023502,批准文号:国药准字 H13023201,石家庄

四药有限公司),静脉滴注,1 次/d,持续治疗 4 周。在对照组的基础上观察组患者采用低分子肝素钙(0.4 mL:4100 U,批号:20170872,批准文号:国药准字 H20000706,天津红日药业股份有限公司生产)皮下注射联合治疗,1 周 1 疗程,持续 4 疗程。

### 1.3 观察指标

1.3.1 经皮氧皮压(Percutaneous arterial oxygen partial pressure, TcPO<sub>2</sub>)值变化 采用 TCM 400 TC-PO<sub>2</sub> 经皮氧分压检测仪(丹麦雷度有限公司)对两组患者治疗前与治疗 4 周后的膝下和足背部位的 Tc-PO<sub>2</sub> 值进行检测对比。

1.3.2 足背动脉血流速度和足背动脉内径 采用 EMP-3000 彩色多普勒超声仪进行分别于治疗前与治疗 4 周后对两组患者的足背动脉血流速度进行检测。

1.3.3 血清指标水平 分别于治疗前后清晨空腹静脉采血约 3 mL,采用 GQ145 高速管式离心机(上海浦东天本离心机械有限公司)离心 10 min 后于冰箱冷藏,并于 24 h 以内进行 IL-6 血清指标检测。采用明胶酶谱法试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)对基质金属蛋白 2(Matrix metalloproteinase 2, MMP-2)、MMP-9 活性进行检测。

1.3.4 溃疡面积、创面肉芽情况 由同一组医生对两组患者治疗 4 周后的足部溃疡面积、创面肉芽等情况进行检查记录。

1.3.5 临床疗效<sup>[10]</sup> 比较两组患者的临床效果,诊断标准主要有 3 种,痊愈、有效、无效。痊愈:临床症状全部消失,患者足部溃烂面全部愈合;有效:临床症状明显改善,足部溃烂面积小达 60%以上;无效:临床症状无明显改善,且溃烂面缩小不足 20%,甚至有扩大现象。总治疗有效率=痊愈率+有效率。

1.3.6 不良反应发生情况 比较两组用药期间出现头晕、恶心呕吐、心悸、过敏等不良反应情况。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内比较采用 *t* 检验。计数资料用率(%)表示,组间比较采用卡方检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般资料 纳入患者根据 Wagner 分级标准:1 级 22 例,2 级 25 例,3 级 29 例,4 级 14 例。其中观察组中男 28 例,女 16 例,平均年龄(45.61±

5.82)岁,糖尿病病程(1.27±0.49)年;对照组中男 25 例,女 20 例,平均年龄(46.72±5.44)岁,糖尿病病程(1.15±0.47)年,两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

2.2 比较两组患者膝下和足背部位的 TcPO<sub>2</sub> 值 治疗后,两组膝下和足背部位的 TcPO<sub>2</sub> 值均较治疗前降低,且观察组更明显( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后的 TcPO<sub>2</sub> 值比较( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

Table 1 Comparison of TcPO<sub>2</sub> values between the two groups before and after treatment

组别	膝下 TcPO <sub>2</sub>		足背 TcPO <sub>2</sub>	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=44$ )	44.18±5.12	35.57±4.30 <sup>①②</sup>	54.46±5.79	38.62±4.58 <sup>①②</sup>
对照组( $n=45$ )	43.96±5.24	39.94±4.57 <sup>②</sup>	55.17±5.66	45.60±4.73 <sup>②</sup>
$t$	0.200	4.644	0.585	7.070
$P$	0.842	<0.001	0.560	<0.001

注:与对照组比较,① $P<0.05$ ;与治疗前相比,② $P<0.05$ 。

表 3 两组的相关血清水平指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of relevant serum level indicators between the two groups

组别	IL-6(ng/L)		MMP-2(mg/L)		MMP-9(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=44$ )	17.48±2.49	8.52±1.24 <sup>①②</sup>	82.52±32.45	46.26±18.61 <sup>①②</sup>	162.25±40.56	86.75±15.47 <sup>①②</sup>
对照组( $n=45$ )	17.54±2.61	11.26±1.80 <sup>②</sup>	83.36±31.97	54.28±19.31	161.98±40.79	100.62±18.41
$t$	0.111	7.431	0.123	1.994	0.031	3.844
$P$	0.912	<0.001	0.902	0.049	0.975	<0.001

注:与对照组比较,① $P<0.05$ ;与治疗前相比,② $P<0.05$ 。

2.5 治疗后的溃疡面积、创面肉芽情况 治疗后,观察组的溃疡缩小面积大于对照组,创面肉芽新增多于对照组(均  $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 两组治疗前后的溃疡面积、创面肉芽情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of ulcer area and wound granulation between the two groups before and after treatment

组别	溃疡面积( $\bar{x}\pm s$ , cm)		创面肉芽[ $n(\times 10^{-2})$ ]	
	长径	短径	新鲜	灰暗
观察组( $n=44$ )	2.49±0.32 <sup>①</sup>	1.72±0.29 <sup>①</sup>	38(86.36) <sup>①</sup>	6(13.64) <sup>①</sup>
对照组( $n=45$ )	3.25±0.41	2.21±0.30	31(68.89)	14(31.11)
$t/\chi^2$	9.734	7.832	3.899	6.324
$P$	<0.001	<0.001	0.048	<0.001

注:与对照组比较,① $P<0.05$ 。

2.6 两组患者治疗效果比较 治疗后,观察组临床治疗总有效率高于对照组( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 两组的临床治疗有效率比较[ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 5 Comparison of clinical treatment effectiveness between the two groups

组别	痊愈	有效	无效	治疗总有效率
观察组( $n=44$ )	15(34.91)	24(54.55)	5(11.36)	39(88.64)
对照组( $n=45$ )	12(26.67)	22(48.89)	11(24.22)	34(71.11)
$\chi^2$				4.235
$P$				0.040

2.3 比较两组患者足背动脉血流速度和内径 治疗后,两组患者足背动脉血流速度和内径均较治疗前提高,且观察组明显高于对照组( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者足背动脉血流速度和足背动脉内径比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of blood flow velocity and diameter of dorsalis pedis artery between the two groups

组别	足背动脉血流速度(cm/s)		足背动脉内径(cm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=44$ )	7.94±3.12	17.59±6.06 <sup>①②</sup>	0.08±0.03	0.14±0.06 <sup>①②</sup>
对照组( $n=45$ )	7.31±3.34	12.45±5.28 <sup>②</sup>	0.09±0.02	0.10±0.05 <sup>②</sup>
$t$	0.919	4.269	1.854	3.420
$P$	0.361	0.000	0.067	0.001

注:与对照组比较,② $P<0.05$ ;与治疗前相比,② $P<0.05$ 。

2.4 比较两组患者治疗前后的血清指标水平 治疗后,两组患者的血清 IL-6、MMP-2、MMP-9 均较治疗前下降,且观察组明显低于对照组( $P<0.05$ ),见表 3。

2.7 比较两组患者不良反应发生情况 两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 6。

表 6 比较两组患者的不良反应发生率[ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 6 Comparison of adverse reaction rates between the two groups

组别	恶心呕吐	头晕	心悸	过敏	不良反应发生率
观察组( $n=44$ )	1(2.27)	2(4.55)	2(4.55)	3(6.82)	6(13.64)
对照组( $n=45$ )	2(4.44)	1(2.22)	3(6.67)	4(8.89)	10(22.22)
$\chi^2$					1.112
$P$					0.292

### 3 讨论

糖尿病足是糖尿病较严重的并发症之一,临床症状主要表现为麻木跛行、感染溃疡以肢体末端疼痛肿胀等,主要是由糖尿病引起的末梢神经病变、下肢动脉供血不足以及细菌感染等因素造成的<sup>[10-12]</sup>,如得不到有效治疗,会造成患者残伤截肢等风险,严重影响其生活质量和生命安全。临床常见的处理方式清创消毒,涂抹足部溃疡类药物,无法从根本上解决。而  $\alpha$ -硫辛酸等线粒体辅酶药物,通过其良好的抗氧化功能,消除致病和致老化的氧自由基,可有效抑制神

经内氧化应激反应,促进神经肽类药物的合成与分泌,改善患者局部肢体血液循环,增强其神经纤维再生的功效,促进糖尿病足的恢复<sup>[13-14]</sup>。有研究<sup>[15]</sup>发现,糖尿病患者与正常人群相比较,血液黏滞度较高,且长期处于高凝状态,因此,形成血栓的可能性较大,易出现糖尿病足以及心脑血管等疾病,而低分子肝素钙等溶栓类药物,通过其较强的促溶作用,可有效缓解患者血液高凝状态,改善其肢体末梢血液供应问题,有效溶栓复通血管,促进患者痊愈<sup>[16-18]</sup>。

本研究发现,治疗后,两组患者的 TcPO<sub>2</sub> 值以及血清 IL-6、MMP-2、MMP-9 均较治疗前下降,且观察组明显低于对照组,说明低分子肝素钙与 α-硫辛酸联合治疗,可发挥药物的协同作用,改善患者足部皮肤和皮下组织血液循环以及溃疡区微炎症状态。主要原因可能在于低分子肝素钙具有明显的抗凝和促进纤溶作用,还能加强血管壁的抗栓能力,促进受损血管内皮修复,联合 α-硫辛酸来消除致病和致老化的氧自由基,改善患者局部肢体血液循环,增强其神经纤维再生的功效,降低血液黏度,改善血液微循环及高凝状态,促进创面愈合,该结论与尹翰林等<sup>[19-21]</sup>研究一致。本研究发现,观察组的足背动脉血流速度和内径明显高于对照组,观察组的溃疡面积、创面肉芽改善优于对照组,提示由于联合用药改善了足背动脉血流动力学异常问题,增强了患者免疫球蛋白表达水平,进而对糖尿病足溃疡炎症的发生起到了抑制作用,且通过清理患者创面,将坏死组织清除,促进新鲜肉芽组织的生成,该结论与马永红等<sup>[22-23]</sup>研究相似。还发现,治疗后观察组的临床治疗总有效率高于对照组;说明采取低分子肝素钙联合 α-硫辛酸治疗中,低分子钙素具有良好的抗凝、促溶等效果,能增加患者的内皮细胞增殖,提高其抗血栓效果。同时,α-硫辛酸这一线粒体辅酶类药物,可有效增强机体抗氧化能力,增强患者足部血液循环,改善溃疡区微炎症状态,使溃疡面缩小,从而提高其治疗疗效,且无明显的副作用,治疗安全可靠,与韩亚娟等<sup>[24]</sup>研究一致。

#### 4 结论

低分子肝素钙联合 α-硫辛酸治疗糖尿病足有利于改善患者局部肢体血液循环,促进创面愈合,提高其治疗效果,且不良反应少,可供临床参考。

#### 【参考文献】

[1] 李晓娥,郭伦锋,刘尹,等. 硫辛酸联合前列地尔治疗糖尿病足的临床效果及对血清 VEGF、bFGF 和 IGF-1 的影响[J]. 解放军医药杂志,2019,31(6):50-53.  
[2] 徐兆伟,陈聚兴,雷国大,等. 硫辛酸联合重组人表皮生长因子对糖尿病足患者血流变学、炎症介质及踝臂血压指数的影响

[J]. 中国药物经济学,2019,14(9):113-116.

- [3] GU Y H, FU S K, ZHOU D C, *et al.* Clinical study on ramipril combined with low molecular weight heparin calcium in treatment of elderly diabetic nephropathy[J]. *Drugs & Clinic*, 2019, 12(2):455-461.  
[4] 杨柳,王霞,廖米荣. 低分子肝素钙联合心理干预治疗糖尿病足的临床研究[J]. 中国现代医生, 2019, 57(4):78-80,84.  
[5] GUO C, XIAO Y. Efficacy and Mechanism of Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Unstable Angina Pectoris[J]. *China Health Standard Management*, 2018, 6(13):122-129.  
[6] MI X, GU X, YU X. The efficacy of micropulse laser combined with ranibizumab in diabetic macular edema treatment: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2022, 23(1):265-269.  
[7] 赵春亮. 低分子肝素钙治疗糖尿病足的临床疗效观察[J]. 双足与保健, 2019, 28(15):60-61.  
[8] 庄纪婷. 低分子肝素钙治疗糖尿病足的临床疗效探讨[J]. 双足与保健, 2018, 27(12):9-10.  
[9] 臧文军,王荔,赵颖. 硫辛酸联合前列地尔治疗糖尿病足临床疗效及对氧化应激的影响[J]. 中国药业,2018,27(24):90-92.  
[10] YU C, YI X, RONG Z, *et al.* Efficacy of clopidogrel combined with low-molecularweight heparin calcium in the treatment of progressive ischemic stroke[J]. *Contemporary Medicine*, 2018, 02(6):367-372.  
[11] REYZELMAN A M, MCCRAY S, PECK L B, *et al.* A comparative diabetic foot wound measurement trial using wound tracker professional versus aranz imaging system and conventional ruler measurement[J]. *Clin Podiatr Med Sur*, 2020,37(2):279-285.  
[12] 山永仪,李舜君,李冬萍,等. 前列地尔联合硫辛酸对老 2 型糖尿病足患者的临床疗效、血流动力学、纤维连接蛋白及血浆 D-二聚体的影响[J]. 海南医学院学报,2019,25(22):1708-1712.  
[13] 刘利,高启苹. 舒血宁注射液联合前列地尔对糖尿病足溃疡愈合及足背动脉血流动力学指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019,28(20):2226-2229.  
[14] 邓丽芸,肖涌,刘劫,等. 低分子肝素钙联合胰岛素治疗重症高脂血症急性胰腺炎的疗效及对血清氧化应激和炎症因子的影响[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(2):209-213.  
[15] 苑冲锋. 康复新液联合低分子肝素治疗糖尿病足的临床效果及作用机制[J]. 北方药学,2018, 15(11):130-131.  
[16] 张旭艳,王新荣,毛红,等. 糖尿病足患者生存状况与感染的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2019, 29(24):3781-3785.  
[17] REYZELMAN A M, MCCRAY S, PECK L B, *et al.* A comparative diabetic foot wound measurement trial using wound tracker professional versus aranz imaging system and conventional ruler measurement[J]. *Clin Podiatr Med Sur*, 2020,37(2):279-285.  
[18] 张斌,席云峰. 湿润烧伤膏结合中药熏洗对糖尿病足患者 VEGF、CRP 及溃疡愈合的影响研究[J]. 检验医学与临床, 2019,16(23):3461-3552.  
[19] ELSAID A, EL-SAID M, EMILE S, *et al.* Randomized controlled trial on autologous platelet-rich plasma versus saline dressing in treatment of non-healing diabetic foot ulcers[J]. *World J Surg*, 2020,44(4):1294-1301.

## 【参考文献】

- [1] YOUNG A L, TONG R S, BIRMANN B M, *et al.* Clonal hematopoiesis and risk of acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2019, 104(12):2410-2417.
- [2] 梁瑞华, 任平, 陈红霞. 异柠檬酸脱氢酶异构体及其突变在恶性肿瘤的研究进展[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2021, 35(6):549-552.
- [3] 柳杰, 王玉明, 肖成, 等. NPM1 与人类急性髓细胞白血病的进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(19):3162-3165.
- [4] LU C, WARD P S, KAPOOR G S, *et al.* IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation[J]. *Nature*, 2012, 483(7390):474-478.
- [5] XU W, YANG H, LIU Y, *et al.* Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of  $\alpha$ -ketoglutarate-dependent dioxygenases[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1):17-30.
- [6] YE D, MA S, XIONG Y, *et al.* R-2-hydroxyglutarate as the key effector of IDH mutations promoting oncogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(3):274-276.
- [7] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, LEY T J, MILLER C, *et al.* Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(22):2059-2074.
- [8] PAPAEMMANUIL E, GERSTUNG M, BULLINGER L, *et al.* Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23):2209-2221.
- [9] MARCUCCI G, MAHARRY K, WU Y Z, *et al.* IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14):2348-2355.
- [10] NAGEL G, WEBER D, FROMM E, *et al.* Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO) [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(12):1993-2003.
- [11] 罗丽卿, 彭振翼, 司秀文, 等. 急性髓细胞白血病 IDH 基因突变临床特征及预后意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(21):1530-1533.
- [12] WANG B, GUAN W, LV N, *et al.* Genetic features and efficacy of decitabine-based chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Hematology*, 2021, 26(1):371-379.
- [13] PALMISANO M, GRAFONE T, OTTAVIANI E, *et al.* NPM1 mutations are more stable than FLT3 mutations during the course of disease in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2007, 92(9):1268-1269.
- [14] CILLONI D, MESSA F, ROSSO V, *et al.* Increase sensitivity to chemotherapeutic agents and cytoplasmic interaction between NPM leukemic mutant and NF-kappaB in AML carrying NPM1 mutations[J]. *Leukemia*, 2008, 22(6):1234-1240.
- [15] 罗丽卿, 彭振翼, 刘晓, 等. IDH2 基因突变对急性髓系白血病患者临床特征及预后影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, (4):1077-1082.
- [16] HEATH E M, CHAN S M, MINDEN M D, *et al.* Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML[J]. *Leukemia*, 2017, 31(4):798-807.
- [17] 宋慧慧, 李明春. 急性髓系白血病基因水平发病机制的研究进展[J]. *中国现代应用药理学*, 2020, 37(3):371-377.
- [18] KUNCHALA P, KURAVI S, JENSEN R, *et al.* When the good go bad: Mutant NPM1 in acute myeloid leukemia [J]. *Blood Rev*, 2018, 32(3):167-183.
- [19] 任毅飞, 吴隼, 吕国庆, 等. 急性髓系白血病预后基因的研究进展[J]. *河北医药*, 2020, 42(23):3645-3650.
- [20] HINDLEY A, CATHERWOOD M A, MCMULLIN M F, *et al.* Significance of NPM1 Gene Mutations in AML [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):10040.
- [21] PASCHKA P, SCHLENK R F, GAIDZIK V I, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22):3636-3643.
- [22] GREEN C L, EVANS C M, ZHAO L, *et al.* The prognostic significance of IDH2 mutations in AML depends on the location of the mutation[J]. *Blood*, 2011, 118(2):409-412.
- [23] STEIN E M, DINARDO C D, POLLYEA D A, *et al.* Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130(6):722-731.
- [24] 吴俣, 张昕. 急性髓细胞白血病精准治疗时代的医患共同决策 [J]. *西部医学*, 2021, 33(10):1405-1411.

(收稿日期:2022-09-08;修回日期:2023-07-03;编辑:王小菊)

## (上接第 1472 页)

- [20] 尹翰林, 王晓茜, 王艳. 硫辛酸对 2 型糖尿病患者纤维酶活性、抗氧化酶活性及相关因子水平的影响[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(23):2037-2040.
- [21] GUO C, XIAO Y. Efficacy and Mechanism of Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Unstable Angina Pectoris [J]. *China Health Standard Management*, 2018, 2(13):1551-1553.
- [22] SUN Y, WANG Y, GUAN L. A systematic analysis in efficacy and safety of nimotuzumab combined with chemoradiotherapy in treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur Arch otorhinolaryngol*, 2022, 12(4):2554-2556.
- [23] 马永红, 张启福, 张瑞霞. 低分子肝素钙联合高压氧治疗对世居高原糖尿病足患者血液流变学的影响[J]. *高原医学杂志*, 2020, 30(2):17-20.
- [24] 韩亚娟, 高方, 薛耀明, 李际敏, 孟敏.  $\alpha$ -硫辛酸注射液联合前列地尔治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. *广东医学*, 2011, 32(18):2464-2466.

(收稿日期:2022-10-24;修稿日期:2023-08-29;编辑:王小菊)