

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.05.015

艾迪注射液联合XELOX方案对晚期结直肠癌患者Th1/Th2免疫平衡和血清肿瘤标志物的影响*

刘睿¹ 吕雨桐¹ 姜翠红¹ 王高兴¹ 赵志正^{2Δ}

(1 中国中医科学院广安门医院南区肿瘤科 北京 102618; 2 中国中医科学院广安门医院肿瘤科 北京 100053)

摘要 目的:探讨艾迪注射液联合卡培他滨和奥沙利铂方案(XELOX方案)对晚期结直肠癌患者Th1/Th2免疫平衡和血清肿瘤标志物的影响。**方法:**病例选取自我院2018年7月~2021年6月期间收治的晚期结直肠癌患者80例,采用计算机随机生成的方式分为对照组(XELOX方案)和研究组(艾迪注射液联合XELOX方案),各为40例。对比两组疗效、Karnofsky(KPS)评分、Th1/Th2免疫平衡和血清肿瘤标志物,观察两组不良反应发生率。**结果:**研究组的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后KPS评分升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后Th1、干扰素- γ (IFN- γ)、Th1/Th2降低,但研究组高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后Th2、白细胞介素-10(IL-10)升高,但研究组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)、糖类抗原724(CA724)下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。研究组不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论:**艾迪注射液联合XELOX方案治疗晚期结直肠癌患者,可在一定程度上阻止肿瘤疾病进展,减轻免疫抑制,提高近期疗效,减少因药物副作用引起的不良反应,进而改善患者生活质量。

关键词:艾迪注射液;XELOX方案;晚期;结直肠癌;Th1/Th2免疫平衡;肿瘤标志物

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)05-872-04

Effects of Aidi Injection Combined with XELOX Regimen on Th1/Th2 Immune Balance and Serum Tumor Markers in Patients with Advanced Colorectal Cancer*

LIU Rui¹, LV Yu-tong¹, JIANG Cui-hong¹, WANG Gao-xing¹, ZHAO Zhi-zheng^{2Δ}

(1 Department of Oncology, South District of Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 102618, China; 2 Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100053, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Aidi injection combined with capecitabine and oxaliplatin regimen (XELOX regimen) on Th1/Th2 immune balance and serum tumor markers in patients with advanced colorectal cancer. **Methods:** 80 patients with advanced colorectal cancer who were treated in our hospital from July 2018 to June 2021 were selected, and they were randomly divided into control group (XELOX scheme) and study group (Aidi injection combined with XELOX scheme), with 40 cases each. The efficacy, Karnofsky (KPS) score, Th1/Th2 immune balance and serum tumor markers were compared between the two groups, and the incidence of adverse reactions was observed. **Results:** The objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The KPS score of the two groups after treatment increased, and the study group was higher than the control group ($P<0.05$). Th1, interferon- γ (IFN- γ) and Th1/Th2 in the two groups decreased, but the study group was higher than the control group ($P<0.05$). After treatment, Th2 and interleukin-10 (IL-10) in both groups increased, but the study group was lower the control group ($P<0.05$). Carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199) and carbohydrate antigen 724 (CA724) in the two groups decreased, and the study group was lower than the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Aidi injection combined with XELOX regimen in the treatment of patients with advanced colorectal cancer can prevent tumor disease progression, reduce immunosuppression, improve short-term curative effect, reduce adverse reactions caused by drug side effects, and then improve the quality of life of patients.

Key words: Aidi injection; XELOX regimen; Advanced; Colorectal cancer; Th1/Th2 immune balance; Tumor markers

Chinese Library Classification(CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)05-872-04

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81703918);中国中医科学院广安门医院南区院级科研基金项目(Y2020-03)

作者简介:刘睿(1983-),男,硕士,主治医师,从事中西医结合肿瘤防治方向的研究,E-mail: drruiliu@163.com

Δ 通讯作者:赵志正(1983-),男,博士,副主任医师,从事中西医结合肿瘤防治方向的研究,E-mail: zzz19832002@126.com

(收稿日期:2021-09-06 接受日期:2021-09-29)

前言

结直肠癌是威胁全球人类健康的消化道恶性肿瘤之一,在北美、欧洲等地区发病率最高,我国的发病率虽然相对更低,但近年来也有不断上升趋势^[1]。结直肠癌早期常被误诊、漏诊,故不少患者确诊时已至疾病晚期,错失最佳手术时机,故而晚期结直肠癌患者多选择保守药物治疗。卡培他滨和奥沙利铂方案(XELOX 方案)是治疗晚期结直肠癌患者的首选方案,但也无法避免药物毒性,降低患者免疫功能,耐受性降低^[23]。艾迪注射液是一种辅助中药注射剂,其成分中所含中草药都具有抑制癌症和提高免疫力的功能^[4]。辅助性 T 细胞(Th)主要是通过分泌 T 细胞因子来调节其他免疫细胞的活性, Th1/Th2 细胞亚群的状态已成为近年来肿瘤治疗的研究热点之一^[5]。鉴于此,本研究通过观察艾迪注射液联合 XELOX 方案对晚期结直肠癌患者 Th1/Th2 免疫平衡和血清肿瘤标志物的影响,以期对未来肿瘤治疗方案选择提供数字参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例选取自我院 2018 年 7 月~2021 年 6 月期间收治的晚期结直肠癌患者 80 例,纳入标准:(1)参考《中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)》, TNM 分期标准均为 IV 期,均经病理学、肠镜确诊,无法进行手术治疗^[6];(2)所有患者均为初治;(3)化疗前 Karnofsky (KPS)^[7]评分 ≥ 60 分;(4)化疗前查肝功能、血常规、肾功能、心电图、血凝六项无明显异常;(5)预计生存期 ≥ 3 个月;(6)签署化疗同意书。排除标准:(1)存在化疗禁忌;(2)妊娠期或哺乳期;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)近期应用影响免疫功能药物者。研究方案经医学伦理委员会批准进行。采用计算机随机生成的形式分为对照组($n=40$)和研究组($n=40$)。对照组患者中男 25 例,女 15 例,年龄 43~68 岁,平均年龄(56.73 ± 4.39)岁;直肠癌 23 例、结肠癌 17 例;腹腔淋巴结转移 20 例,肝脏转移 9 例,肺转移 8 例,其他脏器转移 3 例;KPS 评分 60~80 分,平均(71.48 ± 2.36)分。研究组患者中男 24 例,女 16 例,年龄 45~69 岁,平均年龄(56.92 ± 5.21)岁;直肠癌 22 例、结肠癌 18 例;腹腔淋巴结转移 24 例,肝脏转移 9 例,肺转移 5 例,其他脏器转移 2 例;KPS 评分 60~82 分,平均(71.63 ± 3.31)分。两组一般资料对比无差异($P>0.05$)。

1.2 方法

对照组患者接受 XELOX 方案治疗,具体如下:第 1 d 给予

奥沙利铂注射液(批准文号:国药准字 H20203218,生产单位:齐鲁制药(海南)有限公司,规格:40 mL:0.2 g), 130 mg/m² 奥沙利铂溶于 5%葡萄糖溶液 500 mL 中,持续静脉滴注 2~6 小时;第 1~14 d 给予卡培他滨片(批准文号:国药准字 H20073023,生产单位:上海罗氏制药有限公司,规格:0.15 g)口服,1250 mg/m², 2 次/d;以 21 d 为一个治疗周期,治疗 4 个周期。

研究组患者在 XELOX 方案治疗的基础上结合艾迪注射液(批准文号:国药准字 Z52020236,生产单位:贵州益佰制药股份有限公司,规格:每支 10 mL)治疗,艾迪注射液 50 mL 加入 500 mL 5%葡萄糖注射液中静脉点滴,1 次/d,治疗 14 d,休息 7 d,以 21 d 为一个治疗周期,治疗 4 个周期。

1.3 疗效判定标准

靶病灶消失且维持 4 周为完全缓解(CR)。基线靶病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$,且维持 4 周为部分缓解(PR)。基线靶病灶长径总和 $\geq 20\%$ 或出现新病灶为疾病进展(PD)^[8]。疾病稳定(SD)为介于 PR 和 PD 之间。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)。疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)。

1.4 评价指标

(1)治疗前后采用 KPS 评分^[7]评估患者生活质量,KPS 总分 100 分,分数越高,生活质量越好。

(2)抽取两组患者清晨空腹静脉血 6 mL,置于非抗凝试管内,以 GL-21MC 型高速冷冻离心机(长沙维尔康湘鹰离心机有限公司生产)离心约 10 min (离心半径:14 cm, 转速:3500 r/min),提取血清,采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自武汉博士德生物科技有限公司)检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 724(CA724)、白细胞介素-10(IL-10)、干扰素- γ (IFN- γ)水平,应用贝克曼库尔特生产的 CytoFLEX 流式细胞仪检测血清 Th1、Th2 水平,并计算 Th1/Th2 比值。

(3)观察两组不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用两独立样本 t 检验(组间)和配对 t 检验(组内)。计数资料以频数(%)表示,采用卡方检验。 $\alpha=0.05$ 设置为检验标准。

2 结果

2.1 疗效对比

研究组的 ORR、DCR 高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 疗效对比 [n(%)]

Table 1 Comparison of efficacy [n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
Control group($n=40$)	0(0.00)	10(25.00)	13(32.50)	17(42.50)	10(25.00)	23(57.50)
Study group($n=40$)	0(0.00)	19(47.50)	15(37.50)	6(15.00)	19(47.50)	34(85.00)
χ^2					4.386	7.384
P					0.036	0.007

2.2 KPS 评分对比

两组治疗后 KPS 评分升高,且研究组高于对照组($P<0.05$),

治疗前 KPS 评分对比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 KPS 评分对比($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 2 Comparison of KPS scores($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	Before treatment	After treatment
Control group(n=40)	71.48± 2.36	79.36± 3.28 ^a
Study group(n=40)	71.63± 3.31	87.83± 4.25 ^a
t	-0.233	-9.978
P	0.816	0.000

Note: a indicates that compared with before treatment, $P < 0.05$.

2.3 Th1/Th2 免疫平衡相关指标对比 高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后 Th2、IL-10 升高,但研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。
两组治疗前 Th1/Th2 免疫平衡相关指标对比无统计学差异($P > 0.05$)。两组治疗后 Th1、Th1/Th2、IFN- γ 降低,但研究组

表 3 Th1/Th2 免疫平衡相关指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of related indexes of Th1/Th2 immune balance($\bar{x} \pm s$)

Groups	Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2	IL-10($\mu\text{g/L}$)	IFN- γ ($\mu\text{g/L}$)
Control group(n=40)					
Before treatment	13.22± 1.36	3.98± 0.72	3.32± 0.33	39.85± 8.29	3.73± 0.36
After treatment	7.04± 1.27 ^a	7.13± 0.51 ^a	0.99± 0.18 ^a	78.79± 9.45 ^a	1.72± 0.28 ^a
Study group(n=40)					
Before treatment	13.27± 1.25	3.92± 0.67	3.39± 0.27	39.11± 7.34	3.65± 0.31
Before treatment	10.31± 1.24 ^{ab}	5.25± 0.54 ^{ab}	1.96± 0.24 ^{ab}	51.13± 8.22 ^{ab}	2.39± 0.26 ^{ab}

Note: ^a indicates that compared with before treatment, $P < 0.05$. ^b indicates that compared with control group after treatment, $P < 0.05$.

2.4 血清肿瘤标志物水平对比 照组($P < 0.05$)。见表 4。
两组治疗前血清肿瘤标志物水平对比无统计学差异($P > 0.05$)。两组治疗后 CEA、CA199、CA724 下降,且研究组低于对
2.5 不良反应发生率对比 研究组不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$),见表 5。

表 4 血清肿瘤标志物水平对比($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of serum tumor markers($\bar{x} \pm s$)

Groups	CEA($\mu\text{g/L}$)		CA199(U/mL)		CA724(U/mL)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=40)	12.13± 1.24	8.74± 1.25 ^a	72.96± 8.17	47.17± 6.07 ^a	36.71± 4.09	29.74± 4.54 ^a
Study group(n=40)	11.83± 1.05	6.15± 0.92 ^a	73.25± 9.28	34.59± 5.11 ^a	36.28± 5.16	21.07± 3.89 ^a
t	1.168	10.554	-0.148	10.027	0.413	9.172
P	0.246	0.000	0.882	0.000	0.681	0.000

Note: a indicates that compared with before treatment, $P < 0.05$.

表 5 不良反应发生率对比 [例(%)]
Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions [n(%)]

Groups	Cardiac toxicity	Hepatotoxicity	Gastrointestinal reaction	Myelosuppression	Neurotoxicity	Total incidence rate
Control group(n=40)	2(5.00)	3(7.50)	5(12.50)	3(7.50)	2(5.00)	15(37.50)
Study group(n=40)	1(2.50)	2(5.00)	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	7(17.50)
χ^2						4.013
P						0.045

3 讨论

晚期结直肠癌患者生存期较短,化疗是其主要治疗手段,

XELOX 方案已被不少研究证实可有效延长晚期结直肠癌患者无病生存期^[9]。奥沙利铂为第 3 代铂类抗癌药,是一种在消化道肿瘤中非常重要的药物^[10]。奥沙利铂进入人体后以肿瘤细胞的 DNA 为靶作用部位,铂原子与 DNA 形成交叉联结,拮抗其复制和转录,从而发挥抗肿瘤效果^[11]。Maroun J 等人^[12]研究显示,奥沙利铂与氟尿嘧啶类药物同时应用,可起到协同抗肿瘤作用。卡培他滨口服后经肠黏膜迅速吸收,随后在肝脏被羧基酯酶转化为无活性的中间体 5'-脱氧-5' 氟胞苷,最后在肿瘤组织内经胸苷磷酸化酶催化为氟尿嘧啶而起抗肿瘤效果^[13]。尽管化疗具有较好的抗肿瘤效果,但化疗药物作用靶点并不具备高度选择性,也会对人体正常细胞造成毒性攻击,从而终止化疗,降低治疗效果^[14,15]。此外,随着肿瘤的进展,加上化疗的实施,患者均会出现免疫抑制状态,机体的抗肿瘤免疫以 Th1 细胞介导的细胞免疫为主^[16]。Th1/Th2 免疫失衡时,会导致 Th1 向 Th2 漂移,促使肿瘤细胞能够逃避免疫系统的攻击,从而大量增殖^[17]。故考虑可以在化疗过程中使用药物来诱导 Th0 细胞向 Th1 细胞方向发育及分化,达到提高治疗效果的目的。近年来,我国中成药的研发及推广得到了较大发展,大部分中成药应用于肿瘤患者可发挥增效减毒的作用。艾迪注射液适用于肿瘤的常用药,基础和临床实践均证实其可抑制和杀伤肿瘤细胞^[18]。

研究结果表明,研究组的 ORR、DCR、KPS 评分高于对照组,提示艾迪注射液联合 XELOX 方案治疗晚期结直肠癌患者,可进一步优化治疗效果,并提高患者的生活质量。艾迪注射液的主要成分是人参、黄芪、斑蝥、刺五加,活性成分分别为人参皂甙、黄芪多糖/黄芪皂甙、去甲斑蝥素、刺五加多糖,均可诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成,发挥有效的抗肿瘤作用,而良好的疾病缓解有助于患者身心恢复,促使其生活质量改善^[19,20]。不少研究证实^[21,22],晚期结直肠癌患者的病情与其免疫功能息息相关,免疫功能下降易导致癌细胞扩散转移,而癌细胞扩散转移又可加重免疫抑制,引起恶性循环。Th 在机体免疫功能中发挥着重要作用,其根据分泌细胞因子及效应的不同分为两类:Th1 和 Th2^[23]。其中 Th1 细胞分泌 IFN- γ ,能够增强免疫杀伤细胞的细胞毒性作用;Th2 细胞异常分泌 IL-10 等因子^[24],一旦 Th1/Th2 平衡失调,将会造成机体各种疾病,如自身免疫性疾病、肿瘤等^[25]。本次研究中艾迪注射液联合 XELOX 方案可有效抑制 Th1/Th2 免疫失衡,考虑可能是因为艾迪注射液可以通过改善肿瘤患者机体内的 Th1/Th2 相关指标的水平,进而改善免疫应激^[26]。结直肠癌的发病进展中,机体会产生较多的肿瘤标志物,且这些肿瘤标志物与疾病临床分期和预后密切相关。CEA、CA199、CA724 这三种肿瘤标志物水平均在结直肠癌患者中明显升高,参与着疾病进展。本次观察结果显示,艾迪注射液联合 XELOX 方案治疗在降低 CEA、CA199、CA724 水平方面效果显著。研究表明刺五加多糖可通过调控 p53、Bax 等基因,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡^[27]。斑蝥素可阻滞细胞有丝分裂或有丝分裂纺锤体发生异常,抑制肿瘤细胞生长^[28]。黄芪皂甙可阻滞细胞有丝分裂的阻滞 S 期和 G2/M 期,抑制细胞增殖。人参皂甙可影响细胞在 G1 期的表达,从而诱导细胞分离,阻止疾病进展^[29]。同时研究组不良反应发生率低于对照组,目前临床上已经有不少研究证实艾迪注射液能够有效降低化疗的不良反应^[30,31]。与本次研究报道一致。

综上所述,艾迪注射液联合 XELOX 方案治疗晚期结直肠癌患者,可在一定程度上阻止肿瘤疾病进展,提高近期疗效,减少因药物副作用引起的不良反应,抑制 Th1/Th2 免疫失衡,进而改善患者生活质量。但本研究所选样本量有限,且来源较为单一,仍有待将来多中心、大样本研究进行进一步探讨。

参考文献(References)

- [1] 武雪亮,王立坤,黄先涛,等. 结直肠癌流行病学特征回顾性研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 60-63, 75
- [2] Matsumoto N, Kubota Y, Ishida H, et al. Variants of carboxylesterase 1 have no impact on capecitabine pharmacokinetics and toxicity in capecitabine plus oxaliplatin treated colorectal cancer patients [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2020, 85(6): 1119-1128
- [3] Schmoll HJ, Stein A, Van Cutsem E, et al. Pre- and Postoperative Capecitabine Without or with Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AG-ITG, BGDO, and FFCD[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(1): 17-29
- [4] 窦珊珊,李慧杰,许会军,等. 艾迪注射液联合 SOX 方案治疗晚期结直肠癌患者的疗效观察[J]. 河北医药, 2020, 42(23): 3629-3632
- [5] Yoshida N, Kinugasa T, Miyoshi H, et al. A High ROR γ T/CD3 Ratio is a Strong Prognostic Factor for Postoperative Survival in Advanced Colorectal Cancer: Analysis of Helper T Cell Lymphocytes (Th1, Th2, Th17 and Regulatory T Cells)[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(3): 919-927
- [6] 国家卫生计生委医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(1): 92-106
- [7] Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines [J]. J Clin Oncol, 1984, 2(3): 187-193
- [8] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 25-30, 51
- [9] Mohammadian M, Zeynali-Moghaddam S, Khadem Ansari MH, et al. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Levels in Colorectal Cancer Cells Treated with a Combination of Heat Shock Protein 90 Inhibitor and Oxaliplatin or Capecitabine[J]. Adv Pharm Bull, 2019, 9(3): 439-444
- [10] 李娟,李玉芝,杜敏,等. 卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的疗效及对生活质量的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(18): 3549-3552
- [11] André T, Vernerey D, Mineur L, et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15): 1469-1477
- [12] Maroun J, Marginean H, Jonker D, et al. A Phase I Study of Irinotecan, Capecitabine (Xeloda), and Oxaliplatin in Patients With Advanced Colorectal Cancer [J]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17(2): e257-e268
- [13] Li Y, Li GX, Chu ZH, et al. Conversion chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin for colorectal cancer with potentially resectable liver metastases: A phase II, open-label, single-arm study[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(4): 772-779
- [14] Larsen FO, Markussen A, Jensen BV, et al. Capecitabine and Oxaliplatin Before, During, and After Radiotherapy for High-Risk Rectal Cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2017, 16(2): e7-e14(下转第 885 页)

- [19] 司薇杭, 朱春晖, 李昂, 等. Nd:YAG 激光辅助龈下刮治术和根面平整术治疗重度慢性牙周炎的临床疗效观察[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(2): 296-300
- [20] Cobb CM, Blue MS, Beaini NE, et al. Diode laser offers minimal benefit for periodontal therapy[J]. Compend Contin Educ Dent, 2012, 33(4): e67-e73
- [21] Abbas S, Mahendra J, Ari G. Minocycline Ointment as a Local Drug Delivery in the Treatment of Generalized Chronic Periodontitis - A Clinical Study[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(6): ZC15-ZC19
- [22] Moritz A, Schoop U, Goharkhay K, et al. Treatment of periodontal pockets with diode laser[J]. Lasers Surge Med, 1998, 22(5): 302-311
- [23] Kreisler M, Christoffers AB, Willershausen B, et al. Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibro-blasts: An in vitro study [J]. J Clin Periodontol, 2003, 30(4): 353-358
- [24] 廖庆庆, 黄晓峰. Er: YAG 激光在牙周病治疗中的研究进展[J]. 北京口腔医学, 2015, 23(3): 177-178
- [25] 庄瑞. 米诺环素联合 Er,Cr:YSGG 激光治疗慢性牙周炎后对炎症因子和龈沟液 MIP-1 α 、DKK-1 表达的影响[J]. 中国激光医学杂志, 2019, 28(3): 157-162
- [26] Chatzopoulos GS, Doufexi AE, Zarenti S, et al. Interleukin-6 and Interleukin-10 Gene Polymorphisms in Patients with Chronic Periodontitis and Response to Treatment after 3 Years[J]. Acta Stomatol Croat, 2020, 54(3): 238-249
- [27] Mlachkova A, Popova C, Doseva V. Presence of IL-8 Gene Polymorphism and IL-8 Serum Levels in Patients with Chronic Periodontitis - Literature Review[J]. Folia Med (Plovdiv), 2020, 62(2): 253-257
- [28] Jain P, Ved A, Dubey R, et al. Comparative Evaluation of Serum Tumor Necrosis Factor α in Health and Chronic Periodontitis: A Case-Control Study[J]. Contemp Clin Dent, 2020, 11(4): 342-349
- [29] Vahabi S, Yadegari Z, Pournaghi S. The comparison of the salivary concentration of interleukin-17 and interleukin-18 in patients with chronic periodontitis and healthy individuals[J]. Dent Res J (Isfahan), 2020, 17(4): 280-286
- [30] Xiong H, Wei L, Peng B. The Presence and involvement of interleukin-17 in apical periodontitis [J]. Int Endod J, 2019, 52 (8): 1128-1137

(上接第 875 页)

- [15] Garrett MJ, Waddell JA, Solimando DA Jr. Capecitabine, Oxaliplatin, and Bevacizumab (BCapOx) Regimen for Metastatic Colorectal Cancer[J]. Hosp Pharm, 2017, 52(5): 341-347
- [16] Chen HH, Lin JK, Chen JB, et al. Neoadjuvant therapy of bevacizumab in combination with oxaliplatin and capecitabine(XELOX) for patients with metastatic colorectal cancer with unresectable liver metastases: a phase II, open-label, single-arm, noncomparative trial[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2018, 14(1): 61-68
- [17] 黄家豪, 曹云飞, 高枫. 结直肠癌患者外周血 Th1 和 Th2 细胞的检测与临床意义[J]. 结直肠肛门外科, 2012, 18(2): 71-79
- [18] 刘天云, 郑核. 艾迪注射液对结直肠癌患者细胞免疫功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(11): 904-904
- [19] 吕遐智. 艾迪注射液联合化疗方案治疗晚期结直肠癌的效果[J]. 中国医药导报, 2017, 14(17): 146-149
- [20] 李小妹, 顾艳, 杨柳. FOLFIRI 联合艾迪注射液治疗晚期结直肠癌的疗效及对免疫功能的影响 [J]. 癌症进展, 2018, 16(10): 1257-1260
- [21] 邓超, 冷蔚, 方仕旭, 等. TATME 对直肠癌患者 Th1/Th2 及肠道菌群的影响[J]. 河北医药, 2021, 43(8): 1174-1178
- [22] 陈远崇, 陈竹雨. 结直肠癌患者血清 Th1/Th2 细胞因子水平变化及其临床意义研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(36): 4136-4138
- [23] 王静, 徐向上, 曹志新, 等. Th 细胞因子在结直肠癌组织中的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(1): 62-64
- [24] 李文波, 徐树生, 赵玉国, 等. 舒芬太尼对直肠癌根治术患者 Th1/Th2 平衡的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(2): 51-54
- [25] Hou M, Zhou N, Li H, et al. Morphine and ketamine treatment suppress the differentiation of T helper cells of patients with colorectal cancer in vitro[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 935-942
- [26] 张浩. 艾迪注射液对降低结直肠癌患者化疗所致骨髓抑制的作用[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(10): 1181-1184
- [27] 吴雪元. 艾迪注射液联合 FOLFIRI 治疗晚期结直肠癌临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(9): 946-947
- [28] 隋彤彤, 田丽春, 张鑫, 等. 斑蝥素与培美曲塞对结直肠癌 HCT116 细胞的联合作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 43-48
- [29] 王领, 倪敏, 江滨. 人参皂苷抗结直肠癌作用机制的研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2019, 11(5): 370-373
- [30] 曹文, 周小青. 艾迪注射液协同化疗对结直肠癌肝转移患者肿瘤标志物 CEA、CA199 的影响[J]. 中医药导报, 2019, 25(4): 70-72
- [31] 李幼林, 潘江华, 童晓春. 艾迪注射液联合 FOLFIRI 方案治疗晚期结直肠癌疗效研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(6): 1473-1476