

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.19.038

华蟾素胶囊联合同步放化疗对局部晚期食管鳞癌患者血清疼痛介质和 Th1、Th2 相关细胞因子的影响 *

徐莹莹^{1,2} 韩正祥^{3Δ} 徐宜全² 马浩² 张翔²

(1 徐州医科大学第一临床医学院 江苏 徐州 221000; 2 徐州医科大学附属沭阳医院肿瘤科 江苏 沭阳 223600;

3 徐州医科大学附属医院肿瘤科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:探讨华蟾素胶囊联合同步放化疗对局部晚期食管鳞癌患者血清疼痛介质和辅助性 T 细胞(Th)1、Th2 相关细胞因子的影响。**方法:**选取 2018 年 2 月~2020 年 2 月期间来自徐州医科大学附属沭阳医院的 80 例局部晚期食管鳞癌患者。将患者按随机数字表法分组,分为对照组(n=40,同步放化疗)和研究组(n=40,华蟾素胶囊联合同步放化疗),对比两组疗效、疼痛情况[疼痛视觉模拟评分(VAS)、5-羟色胺(5-HT)、前列腺素 E₂(PGE₂)、P 物质(SP)]、Th1、Th2 相关细胞因子和不良反应发生率,采用 Kaplan-Meier 乘积限法绘制两组 2 年的生存曲线,采用 Log-Rank 检验比较两组生存资料的差异。**结果:**研究组的临床总有效率高于对照组(P<0.05)。研究组治疗后 VAS 评分、5-HT、PGE₂、SP 低于对照组(P<0.05)。研究组治疗后 Th1 相关细胞因子:白细胞介素(IL)-2、γ-干扰素(INF-γ)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)低于对照组(P<0.05),Th2 相关细胞因子:IL-4、IL-10、IL-13 高于对照组(P<0.05)。两组不良反应发生率组间对比无统计学差异(P>0.05)。研究组 2 年总生存(OS)率 57.50%,明显高于对照组 45.00%,研究组 2 年无进展生存(PFS)率 42.50%,明显高于对照组 35.00%(均 P<0.05)。**结论:**华蟾素胶囊协同同步放化疗用于局部晚期食管鳞癌患者,临床总有效率进一步升高,同时还可减轻血清疼痛介质分泌,调节 Th1、Th2 相关细胞因子水平,提高患者生存率。

关键词:华蟾素胶囊;同步放化疗;局部晚期食管鳞癌;疼痛介质;辅助性 T 细胞 1;辅助性 T 细胞 2;细胞因子

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)19-3788-05

Effect of Huachansu Capsule Combined with Synchronous Radiotherapy and Chemotherapy on Serum Pain Mediators and Th1, Th2 Related Cytokines in Patients with Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma*

XU Ying-ying^{1,2}, HAN Zheng-xiang^{3Δ}, XU Yi-quan², MA Hao², ZHANG Xiang²

(1 The First Clinical Medical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China;

2 Department of Oncology, Shuyang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Shuyang, Jiangsu, 223600, China;

3 Department of Oncology, Xuzhou Medical University Affiliated Hospital, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Huachansu capsule combine with synchronous radiotherapy and chemotherapy on serum pain mediators and helper T cell (Th)1, Th2 related cytokines in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. **Methods:** A total of 80 patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma in Shuyang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University were selected from February 2018 to February 2020. According to the random number table, the patients were divided into control group (n=40, synchronous radiotherapy and chemotherapy) and study group (n=40, Huachansu capsule combined with synchronous radiotherapy and chemotherapy). The efficacy, pain status [visual analogue pain scale (VAS), 5-hydroxytryptamine(5-HT), prostaglandin E₂(PGE₂), substance P (SP)], Th1, Th2 related cytokines and incidence of adverse reactions between the two groups were compared. The Kaplan-Meier product limit method was used to plot the 2-year survival curves of two groups, and the Log Rank test was used to compare the differences in survival data between the two groups. **Results:** The total clinical effective rate of the study group was higher than that of the control group (P<0.05). The VAS score, 5-HT, PGE₂ and SP in the study group after treatment were lower than those in the control group(P<0.05). Th1 related cytokines: interleukin (IL)-2, interferon-γ (INF-γ) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in the study group after treatment were lower than those in the control group (P<0.05). Th2 related cytokines: IL-4, IL-10, and IL-13 were higher than those in the control group (P<0.05). There were no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (P>0.05). The 2-year overall survival(OS) rate of the study group was 57.50%, significantly higher than 45.00% of the control group. The 2-year progression free survival (PFS) rate of the study group was 42.50%, significantly

* 基金项目:江苏省卫健委高层次卫生人才"六个一工程"拔尖人才科研项目(LGY2020006)

作者简介:徐莹莹(1990-),女,本科,主治医师,研究方向:食管癌,E-mail: 15051039107@163.com

Δ 通讯作者:韩正祥(1974-),男,博士,主任医师、教授,研究方向:肿瘤基础与临床研究,E-mail: cnhzyq@163.com

(收稿日期:2023-04-04 接受日期:2023-04-27)

higher than 35.00% of the control group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Huachansu capsule combine with synchronous radiotherapy and chemotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma patients, further increase in clinical total effective rate, at the same time, it can also reduce the secretion of serum pain mediators, regulate the levels of Th1 and Th2 related cytokines, improved patient survival rate

Key words: Huachansu capsule; Synchronous radiotherapy and chemotherapy; Locally advanced esophageal squamous cell carcinoma; Pain mediators; Helper T cell 1; Helper T cell 2; Cytokines

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)19-3788-05

前言

食管癌是临床常见的恶性肿瘤之一,全球范围内发病率位居第8位,我国是食管癌发病率、死亡率较高的国家^[1]。食管鳞癌是食管癌的一种,来源于食管鳞状上皮黏膜细胞的恶性肿瘤,约占有食管癌患者的85%^[2]。癌性疼痛是一种由癌症肿瘤本身或其相关因素引起的疼痛,剧烈的疼痛可导致患者治疗依从性下降^[3]。其次,肿瘤疾病的发生、发展和临床转归与机体的免疫功能息息相关,免疫功能降低会导致患者疾病进展,而Th1、Th2细胞因子在机体免疫功能发挥着重要作用^[4]。由于食管鳞癌早期症状隐匿,多数患者一经诊断便已至中晚期^[5]。目前,临床治疗局部晚期食管鳞癌患者以同步放化疗为主,但随之而来的同步放化疗不良反应,也会影响患者生存质量和治疗效果^[6]。华蟾素胶囊具有解毒、消肿、止痛的功效,在临床上主要适用于治疗中晚期恶性肿瘤^[7]。基于此,本研究探讨华蟾素胶囊联合同步放化疗对局部晚期食管鳞癌患者血清疼痛介质和辅助性T细胞(Th)1、Th2相关细胞因子的影响,以期观察该治疗方案在局部晚期食管鳞癌患者中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年2月~2020年2月期间来自徐州医科大学附属医院沭阳医院的80例局部晚期食管鳞癌患者。本研究获得徐州医科大学附属医院沭阳医院伦理学委员会批准进行。纳入标准:(1)诊断标准参考《食管癌规范化诊治指南》^[8],经病理组织学和影像学确诊为局部晚期食管鳞癌;(2)TNM分期为IIIB期、IVA期;(3)签署了知情同意书;(4)预计生存期>3个月;(5)符合同步放化疗指征,对本次研究使用药物无禁忌症者;(6)卡式评分(KPS)≥60分。排除标准:(1)存在慢性腹泻、无法吞咽等影响药物服用或吸收的情况;(2)伴有全身重度感染性疾病者;(3)合并心肝肾等功能障碍者;(4)合并其他恶性肿瘤者;(5)妊娠期或哺乳期妇女。采用随机数字表法将患者分为研究组($n=40$,华蟾素胶囊联合同步放化疗)、对照组($n=40$,同步放化疗),对照组中男24例,女16例,KPS评分60~81分,平均 (70.68 ± 2.41) 分;TNM分期:IVA期18例,IIIB期22例;年龄38~69岁,平均 (52.27 ± 4.67) 岁;病灶位于胸上段14例,胸中段19例,胸下段7例;体质量指数 $19 \sim 28 \text{ kg/m}^2$,平均 $(24.06 \pm 0.57) \text{ kg/m}^2$ 。研究组中男23例,女17例,KPS评分61~80分,平均 (70.26 ± 2.97) 分;TNM分期:IVA期16例,IIIB期24例;年龄37~71岁,平均 (52.68 ± 5.14) 岁;病灶位于胸上段13例,胸中段18例,胸下段9例;体质量指数 $20 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均

$(24.11 \pm 0.64) \text{ kg/m}^2$ 。两组一般资料对比无差异($P > 0.05$),均衡可比。

1.2 方法

两组治疗期间均给予常规利尿、水化、止吐、保护胃粘膜等对症处理。在此基础上,对照组接受同步放化疗,化疗:紫杉醇注射液(无锡紫杉药业有限公司,国药准字H20067345,规格:5 mL:30 mg), $135 \sim 175 \text{ mg/m}^2$,溶于500 mL 0.9%氯化钠溶液,静脉滴注时间大于3小时,d1给药;顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H53021740,规格:2 mL:10 mg) 75 mg/m^2 ,溶于250 mL 0.9%氯化钠溶液,d2给药。以21d为1个周期。持续化疗4个周期。放疗:取仰卧位,热塑体模固定,使用医用电子直线加速器(瑞典Elekta公司生产,型号规格:PRECISE)进行计算机断层(CT)扫描,层厚5 mm,逐层扫描,根据扫描图像进行三维立体重建。参考食管造影片、纤维食管镜、CT图像,勾画大体肿瘤体积(GTV)、计划靶体积(PTV)、临床靶体积(CTV)。放疗分颈及胸段等中心照射法,总剂量为60~66 Gy,分30次完成,每周5次。研究组在对照组基础上联合华蟾素胶囊(山东鑫齐药业有限公司,国药准字Z20090944,规格:每粒装0.3 g)治疗,口服,2粒/次,3~4次/d,从化疗开始服用至化疗结束。

1.3 疗效判定依据^[9]

总有效率=完全缓解率+部分缓解率+疾病稳定率。所有靶病灶消失为完全缓解(CR)。靶病灶最长径之和与基线状态比较,至少减少30%为部分缓解(PR)。靶病灶最长径之和与治疗开始之后所记录到的最小的靶病灶最长径之和比较,增加20%,或者出现一个或多个新病灶为病变进展(PD)。介于部分缓解和疾病进展之间为病变稳定(SD)。

1.4 观察指标

(1)疼痛情况:治疗前后采用疼痛视觉模拟评分(VAS)^[10]评估两组患者的疼痛情况,VAS评分由无痛~无法忍受的疼痛评分为0~10分。(2)Th1、Th2相关细胞因子以及疼痛介质指标检测:治疗前后由我院检验科采集患者静脉血6 mL。采用酶联免疫吸附法检测Th1、Th2相关细胞因子浓度。Th1相关指标为白细胞介素(IL)-2、 γ -干扰素(INF- γ)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α),Th2相关指标为IL-4、IL-10及IL-13。Th1相关指标、Th2相关指标试剂盒购自上海酶联生物工程有限公司。疼痛介质指标检测:酶联免疫吸附法检测5-羟色胺(5-HT)、前列腺素 E_2 (PGE $_2$)、P物质(SP),试剂盒分别购自上海酶联生物工程有限公司、上海信裕生物科技有限公司、上海烜雅生物科技有限公司。(3)对比两组不良反应发生情况。

1.5 随访

观察两组无病进展生存(PFS)率、总生存(OS)率。患者出院后开始随访,随访方式为电话以及回院复查,均随访2年,每4个月随访一次,随访截止2022年5月,随访终止指征为随访到期或患者死亡。OS定义为开始治疗至末次随访的时间间隔或任何原因引起的死亡。PFS为开始治疗至疾病进展或末次随访的时间间隔或任何原因引起的死亡。

1.6 统计学方法

采用SPSS25.0软件进行统计分析。计数资料以率的形式表示,采用 χ^2 检验。计量资料以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表

示,组间比较采用成组t检验,组内治疗前后比较采用配对t检验。采用Kaplan-Meier乘积限法绘制两组的生存曲线,采用Log-Rank检验比较两组生存资料的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

研究组的临床总有效率62.50%(25/40),高于对照组的40.00%(16/40)($P < 0.05$),见表1。

表1 疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of efficacy [n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	Total effective rate
Control group(n=40)	0(0.00)	4(10.00)	12(30.00)	24(60.00)	16(40.00)
Study group(n=40)	0(0.00)	8(20.00)	17(42.50)	15(37.50)	25(62.50)
χ^2					4.053
P					0.044

2.2 疼痛情况对比

两组治疗前VAS评分、5-HT、PGE₂、SP对比无统计学差异($P > 0.05$)。两组治疗后VAS评分、5-HT、PGE₂、SP下降($P < 0.05$)。

研究组治疗后VAS评分、5-HT、PGE₂、SP低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 疼痛情况对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of pain conditions ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	VAS(score)	5-HT(ng/L)	PGE2(ng/L)	SP(ng/L)
Control group(n=40)	Before treatment	4.97 $\pm$ 0.58	0.87 $\pm$ 0.16	91.33 $\pm$ 6.12	62.39 $\pm$ 6.71
	After treatment	3.26 $\pm$ 0.49	0.71 $\pm$ 0.12	68.90 $\pm$ 5.68	47.98 $\pm$ 5.32
	Mate t, P	17.444, 0.000	7.228, 0.000	21.494, 0.000	12.103, 0.000
Study group(n=40)	Before treatment	4.95 $\pm$ 0.52	0.88 $\pm$ 0.19	91.16 $\pm$ 8.26	62.61 $\pm$ 7.13
	After treatment	2.21 $\pm$ 0.47	0.59 $\pm$ 0.13	47.15 $\pm$ 6.37	35.83 $\pm$ 6.51
	Mate t, P	27.950, 0.000	9.171, 0.000	37.014, 0.000	25.167, 0.000
Comparison of two groups (Group t, P)	Before treatment	0.162, 0.872	0.255, 0.799	0.105, 0.917	0.142, 0.887
	After treatment	9.781, 0.000	4.290, 0.000	16.118, 0.000	9.140, 0.000

2.3 Th1、Th2 相关细胞因子对比

两组治疗前Th1相关指标:IL-2、INF- γ 、TNF- α , Th2相关指标:IL-4、IL-10、IL-13对比无统计学差异($P > 0.05$)。两组治疗后Th1相关指标:IL-2、INF- γ 、TNF- α 下降, Th2相关指标:IL-4、IL-10、IL-13升高($P < 0.05$)。研究组治疗后Th1相关指标:IL-2、INF- γ 、TNF- α 低于对照组, Th2相关指标:IL-4、IL-10、IL-13高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组OS率、PFS率对比

研究组2年OS率57.50%(23/40),明显高于对照组的45.00%(18/40)(LogRank $\chi^2=6.737$, $P=0.009$)。研究组2年PFS率42.50%(17/40),亦明显高于对照组的35.00%(14/40)(LogRank $\chi^2=5.614$, $P=0.018$),见图1。

2.5 两组不良反应发生情况对比

对照组出现2例脱发、4例胃肠道不适、3例骨髓抑制、1例发热,不良反应发生率为25.00%(10/40)。研究组出现3例脱

发、3例胃肠道不适、3例骨髓抑制、1例发热、1例头晕,不良反应发生率为27.50%(11/40)。两组不良反应发生率组间对比无统计学差异($\chi^2=0.038$, $P=0.846$)。

3 讨论

局部晚期食管鳞癌预后较差,主要治疗目标在于延长生存期,减轻患者因疾病带来的不适感^[1]。同步放化疗是此类患者常用的治疗方案,可有效杀灭肿瘤细胞,一定程度上阻止肿瘤扩散^[1]。但同步放化疗会对机体局部产生毒副作用,缩短患者的PFS和OS^[2]。近年来中医药在肿瘤疾病的治疗方面发挥作用,华蟾素胶囊是使用现代技术将脂溶性成分从中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍干燥表皮中提取出来并精制的一种中成药,因其止痛消肿及解毒清热等功效而广泛应用于中晚期恶性肿瘤的治疗中^[3]。

本文的研究结果显示,研究组的临床总有效率62.50%,高

表 3 Th1、Th2 相关细胞因子对比($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of the Th 1 and Th 2 related cytokines ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	IL-2(ng/mL)	INF- γ (pg/mL)	TNF- α (ng/mL)	IL-4(ng/mL)	IL-10(ng/mL)	IL-13(ng/mL)
Control group (n=40)	Before treatment	3.24 $\pm$ 0.38	12.35 $\pm$ 2.27	8.67 $\pm$ 1.86	3.23 $\pm$ 0.56	24.50 $\pm$ 5.97	12.70 $\pm$ 2.13
	After treatment	2.31 $\pm$ 0.37	8.79 $\pm$ 1.96	5.69 $\pm$ 1.42	5.84 $\pm$ 0.61	35.22 $\pm$ 6.44	19.09 $\pm$ 3.49
	Mate t, P	18.381, 0.000	10.722, 0.000	12.649, 0.000	26.624, 0.000	8.726, 0.000	16.428, 0.000
Study group (n=40)	Before treatment	3.27 $\pm$ 0.42	12.77 $\pm$ 3.49	8.41 $\pm$ 1.53	3.27 $\pm$ 0.49	24.93 $\pm$ 4.12	13.41 $\pm$ 3.83
	After treatment	1.58 $\pm$ 0.38	6.53 $\pm$ 1.38	3.87 $\pm$ 0.76	7.69 $\pm$ 0.64	43.98 $\pm$ 5.27	27.18 $\pm$ 2.36
	Mate t, P	30.539, 0.000	12.489, 0.000	27.609, 0.000	60.771, 0.000	32.740, 0.000	29.323, 0.000
Comparison of two groups (Group t, P)	Before treatment	0.335, 0.739	0.638, 0.525	0.683, 0.497	0.340, 0.735	0.375, 0.709	1.025, 0.309
	After treatment	8.705, 0.000	5.963, 0.000	7.147, 0.000	13.234, 0.000	6.658, 0.000	12.145, 0.000

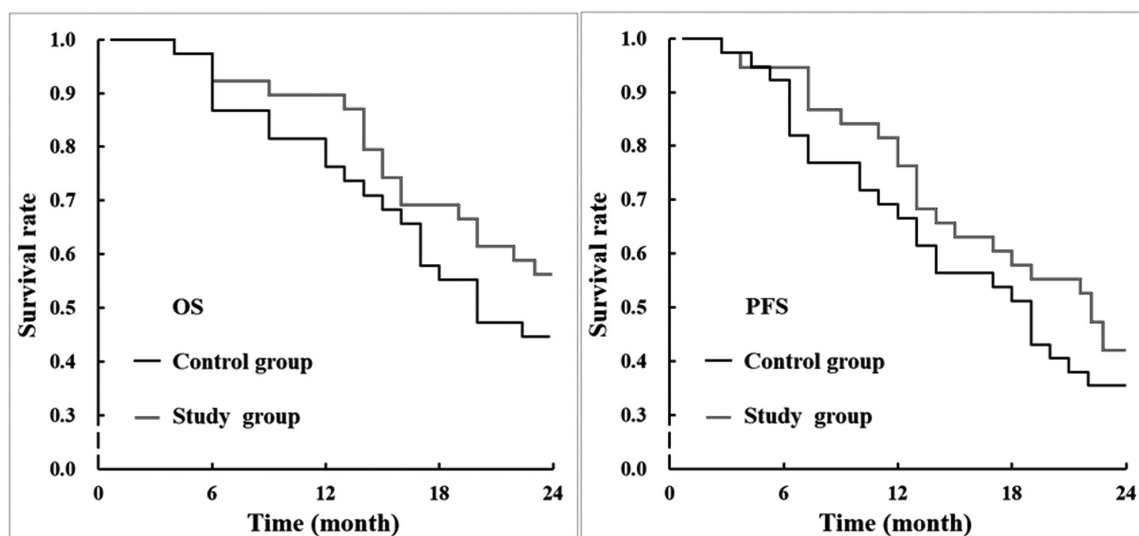


图 1 两组 OS 和 PFS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier survival curves of OS and PFS in two groups

于对照组的 40.00%, 2 年 OS 率、PFS 率也均明显高于对照组, 提示华蟾素胶囊协同同步放化疗用于局部晚期食管鳞癌患者, 可提高临床治疗效果, 改善患者的预后。现代分子药理学研究表明, 华蟾素胶囊涉及抗肿瘤机制广泛, 可通过增强机体免疫功能、抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡等多种途径发挥抗肿瘤作用^[4]。局部晚期食管鳞癌患者由于肿瘤细胞扩散, 可侵犯神经, 强烈的神经刺激可使得患者处于不同程度的疼痛状态, 而癌痛得不到充分缓解, 会在一定程度上降低患者治疗依从性^[15]。SP 可向脊髓背角发送伤害性刺激信息, 诱导肥大细胞癌痛易化, 从而介导痛觉的产生^[16]。5-HT 是一种神经介质, 在神经元中合成后储存在突触小泡内, 能通过上调降钙素基因相关肽免疫反应活性表达参与疼痛过程^[17]。PGE₂ 可延长组织对其他致痛因子的敏感性, 加强疼痛感受^[18]。VAS 评分是患者自我感觉的疼痛程度评分, 在评估癌痛患者中具有较好的信效度^[19]。本文的研究结果显示, 同步放化疗和华蟾素胶囊协同治疗可有效降低晚期食管鳞癌患者的血清疼痛介质水平。华蟾素胶囊的止痛机制主要如下: (1) 华蟾素胶囊可抑制肿瘤生长, 肿瘤体积缩小后能减少对周边周围神经与组织的压迫和侵蚀, 而周围神经与组织的刺激作用消失可在一定程度上缓解疼痛反应^[20]。(2) 华蟾素胶囊可介导外周阿片受

体将止痛效果发挥出来^[21]。(3) 华蟾素胶囊可升高机体的疼痛阈值, 缓解机体疼痛感觉^[22]。

此外, 有报道表明, Th1、Th2 细胞因子参与着肿瘤的疾病进展^[23,24]。Th1 细胞分泌的因子 IL-2、INF- γ 及 TNF- α 主要发挥促炎反应; Th2 细胞分泌的因子 IL-4、IL-10 及 IL-13 发挥抗炎作用, 可促进 Th2 细胞增殖并抑制 Th1 细胞增殖。正常情况下, Th1 /Th2 细胞因子处于动态平衡, 共同维持机体免疫^[25]。既往有报道结果显示^[26]: 食管癌患者 Th1/Th2 处于失衡状态, Th2 细胞因子异常降低, Th1 细胞因子异常升高, 从而导致肿瘤疾病进展。本文的研究结果显示: 华蟾素胶囊联合同步放化疗可调节局部晚期食管鳞癌患者的 Th1、Th2 相关细胞因子水平。相关药理研究证实^[27], 华蟾素胶囊能加快溶菌酶、抗菌肽的分泌, 促进自然杀伤细胞、T 淋巴细胞等多种免疫效应细胞的增殖与活性, 进而调节机体免疫功能。相关报道也证实^[28]: 华蟾素胶囊在提高细胞免疫的同时也增强了体液免疫, 可全面增强晚期恶性肿瘤患者的免疫功能, 一定程度上控制肿瘤疾病的发展和转移。本研究也显示两组不良反应发生率组间对比无统计学差异, 提示华蟾素胶囊用于局部晚期食管鳞癌患者安全性较好。

综上所述, 同步放化疗协同华蟾素胶囊用于局部晚期食管鳞癌患者, 可调节 Th1、Th2 相关细胞因子水平, 减轻血清疼痛

介质分泌,提高临床治疗效果,提高患者 OS 率、PFS 率。

参考文献(References)

- [1] Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors [J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6): 1010-1021
- [2] Morgan E, Soerjomataram I, Rumgay H, et al. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020[J]. Gastroenterology, 2022, 163(3): 649-658
- [3] Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(8): 977-1007
- [4] Ikeda H, Togashi Y. Aging, cancer, and antitumor immunity [J]. Int J Clin Oncol, 2022, 27(2): 316-322
- [5] Codipilly DC, Wang KK. Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2022, 51(3): 457-484
- [6] Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(27): 2796-2803
- [7] 张童,何波,刘勇志,等. 华蟾素胶囊对中晚期非小细胞肺癌手术患者血清基质金属蛋白酶、自噬相关蛋白水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(14): 20-24
- [8] 中国抗癌协会食管癌专业委员会编. 食管癌规范化诊治指南[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2013: 11-12
- [9] 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): 85-90, 111
- [10] Faiz KW. VAS--visual analog scale [J]. Tidsskr Nor Laege foren, 2014, 134(3): 323
- [11] 李陶威. 局部晚期食管鳞癌同步放化疗加巩固化疗临床疗效分析[D]. 河南:郑州大学, 2021
- [12] 管云峰,张海兵. 非区域淋巴结转移与胸段局部晚期食管鳞癌同步放化疗预后的关系[J]. 浙江医学, 2021, 43(19): 2073-2077
- [13] 缪延栋,全无瑕. 华蟾素胶囊治疗癌性疼痛患者的临床观察[J]. 中成药, 2018, 40(9): 2107-2110
- [14] 叶映泉,李庆林,朱耀东,等. 华蟾素抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 215-221
- [15] 宋昕,李欣然,胡景峰,等. 食管鳞状细胞癌患者主诉与病理分期的关系[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 57(2): 161-164
- [16] Zieglgansberger W. Substance P and pain chronicity [J]. Cell Tissue Res, 2019, 375(1): 227-241
- [17] Liu QQ, Yao XX, Gao SH, et al. Role of 5-HT receptors in neuropathic pain: potential therapeutic implications [J]. Pharmacol Res, 2020, 32(159): 104949
- [18] 蒋彩虹,高子蕊,郭丽凯,等. 前列腺素 E2 在癌症发生发展中的研究进展[J]. 生理科学进展, 2018, 49(1): 53-57
- [19] Reed MD, Van Nostran W. Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity [J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54(3): 241-244
- [20] 王晓珊,陈琳,何阳科,等. 华蟾素胶囊对消化道恶性肿瘤疼痛的疗效观察[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(1): 71-74
- [21] 闵思丹,王宇. 华蟾素在抗肿瘤作用机制中的研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(11): 96-101
- [22] 李淑贤,王白燕,李瑞琴,等. 华蟾素抗肿瘤机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(13): 2461-2464
- [23] 张瑞萍,徐冰心,王社论,等. 恶性肿瘤患者外周血调节性 T 细胞及 Th1、Th2 细胞的检测和临床意义 [J]. 中国临床医学, 2012, 19(6): 602-604
- [24] 周柏村,季欧,孙巍,等. 槐耳颗粒联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对 Th1/Th2 免疫平衡和血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(24): 4777-4780, 4794
- [25] Ruterbusch M, Pruner KB, Shehata L, et al. In Vivo CD4 T Cell Differentiation and Function: Revisiting the Th1/Th2 Paradigm [J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38(4): 705-725
- [26] 王强,陈德玉. 食管鳞癌患者 Th1/Th2 漂移与临床病理因素之间关系的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(4): 705-707
- [27] 刘旭,邵瑞,田晓轩,等. 华蟾素抗肿瘤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 229-234
- [28] 吴晓峰,王启平,黄慧. 华蟾素胶囊联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌的疗效及对患者免疫状态的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(2): 195-196, 199