

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.22.012

艾迪注射液联合XELOX方案对晚期结直肠癌患者肿瘤标志物、血管生成和外周血Th17/Treg平衡的影响*

彭小丹 潘毅贞 程勃然 杨方 靳枫 王树滨[△]

(北京大学深圳医院肿瘤科 广东 深圳 518000)

摘要 目的:观察艾迪注射液联合XELOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)对晚期结直肠癌患者肿瘤标志物、血管生成和外周血辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)平衡的影响。**方法:**选择我院2018年2月~2019年8月期间收治的98例经内镜活检证实的晚期结直肠癌患者,根据随机数字表法分为对照组(XELOX方案化疗,49例)和研究组(艾迪注射液联合XELOX化疗方案治疗,49例)。观察两组患者近、远期疗效,对比两组治疗前后的肿瘤标志物、血管生成和Th17/Treg平衡相关指标水平,记录两组用药安全性。**结果:**与对照组相比,研究组的客观缓解率、疾病控制率明显更高($P<0.05$);研究组的总生存率、无进展生存率高于对照组,但两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组癌胚抗原(CEA)、糖链抗原125(CA125)、糖链抗原242(CA242)水平均下降,且研究组低于对照组同期($P<0.05$)。治疗后,两组血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤微血管密度(MVD)水平均下降,且研究组低于对照组同期($P<0.05$)。治疗后,两组Th17比例、Th17/Treg比值均升高,Treg比例均下降($P<0.05$);研究组治疗后Th17比例、Th17/Treg比值高于对照组同期,Treg比例低于对照组同期($P<0.05$)。两组不良反应总发生率对比未见明显差异($P>0.05$)。**结论:**艾迪注射液联合XELOX方案治疗晚期结直肠癌的疗效确切,可能与改善Th17/Treg平衡、抑制血管生成有关。

关键词:艾迪注射液;XELOX方案;晚期结直肠癌;肿瘤标志物;血管生成;Th17/Treg平衡

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)22-4263-05

Effects of Aidi Injection Combined with XELOX Regimen on Tumor Markers, Angiogenesis and Peripheral Blood Th17/Treg Balance in Patients with Advanced Colorectal Cancer*

PENG Xiao-dan, PAN Yi-zhen, CHENG Bo-ran, YANG Fang, JIN Feng, WANG Shu-bin[△]

(Department of Oncology, Shenzhen Hospital of Peking University, Shenzhen, Guangdong, 518000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of Aidi injection combined with XELOX regimen (capecitabine combined with oxaliplatin) on tumor markers, angiogenesis and peripheral blood helper T cell 17 (Th17) / regulatory T cell (Treg) balance in patients with advanced colorectal cancer. **Methods:** 98 patients with advanced colorectal cancer confirmed by endoscopic biopsy in our hospital from February 2018 to August 2019 were selected as the research objects. According to the random number table method, they were divided into control group (XELOX regimen chemotherapy, 49 cases) and study group (Aidi injection combined with XELOX chemotherapy regimen, 49 cases). The short-term and long-term efficacy of the two groups were observed, the levels of tumor markers, angiogenesis and Th17 / Treg balance of the two groups were compared before and after treatment, and the drug safety of the two groups was recorded. **Results:** Compared with the control group, the objective remission rate and disease control rate of the study group were significantly higher ($P<0.05$). The overall survival rate and progression free survival rate of the study group were higher than those of the control group, but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA), sugar chain antigen 125 (CA125) and sugar chain antigen 242 (CA242) of the two groups decreased, and the study group was lower than the control group in the same period ($P<0.05$). After treatment, the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor microvessel density (MVD) decreased in the two groups, and the study group was lower than the control group in the same period ($P<0.05$). After treatment, Th17 ratio and Th17/Treg ratio increased, and Treg ratio decreased in the two groups ($P<0.05$). After treatment, the Th17 ratio and Th17/Treg ratio of the study group were higher than those of the control group in the same period, and the Treg ratio was lower than that of the control group in the same period ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Aidi injection combined with XELOX regimen is effective in the treatment of advanced colorectal cancer, which may be related to improving Th17/Treg balance and inhibiting angiogenesis.

Key words: Aidi injection; XELOX regimen; Advanced colorectal cancer; Tumor markers; Angiogenesis; Th17/Treg balance

* 基金项目:广东省自然科学基金项目(2016A030313381)

作者简介:彭小丹(1982-),女,硕士,主治医师,从事消化道肿瘤方向的研究,E-mail: 2008pengxiaodan@163.com

△ 通讯作者:王树滨(1967-),男,博士,主任医师,从事消化道肿瘤方向的研究,E-mail: wangshubin2013@163.com

(收稿日期:2022-04-06 接受日期:2022-04-26)

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

Article ID: 1673-6273(2022)22-4263-05

前言

结直肠癌是消化道系统常见的恶性肿瘤,该病早期诊断率较低,不少患者确诊时疾病已发展至中晚期,此时手术治疗效果差,多以化疗为主^[1]。XELOX 方案(卡培他滨+奥沙利铂)是治疗晚期结直肠癌的一线化疗方案,但化疗长期应用会引起免疫抑制,同时化疗毒副作用较强,一定程度上降低了治疗效果^[2]。艾迪注射液是一种以刺五加、斑蝥、人参、黄芪为原料的中药制剂,主要功效有消瘀散结、清热解毒^[3,4]。辅助性 T 细胞 17 (Th17)和调节性 T 细胞(Treg)是分化不同的两种 T 淋巴细胞亚群,Th17/Treg 平衡失调可促进结直肠癌病情进展^[5]。此外,血管的大量生成可促进肿瘤细胞的增殖、转移^[6]。因此,本研究通过观察艾迪注射液联合 XELOX 方案治疗晚期结直肠癌患者对其肿瘤标志物、血管生成和外周血 Th17/Treg 平衡的影响,以期为指导治疗提供循证学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院 2018 年 2 月~2019 年 8 月期间收治的 98 例晚期结直肠癌患者。纳入标准:(1)符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[7]中有关晚期结直肠癌的诊断标准,临床分期为 IIIB 期~IV 期;(2)化疗前 Karnofsky (KPS)评分 ≥ 60 分,预计生存期 > 3 个月;(3)积极配合治疗,签署好治疗同意书。排除标准:(1)存在化疗禁忌者;(2)长期慢性腹泻史或肠梗阻病史;(3)合并全身其他部位恶性肿瘤;(4)合并活动性消化道出血者;(5)合并精神障碍疾病者。研究方案已获得我院医学伦理学委员会批准。将符合纳入和排除标准的患者根据随机数字表法分为对照组(XELOX 方案化疗,49 例)和研究组(艾迪注射液联合 XELOX 化疗方案治疗,49 例)。对照组中女性 21 例,男性 28 例;临床分期:IIIB 期、IV 期分别为 29 例、20 例;年龄 35~73 岁,平均年龄(53.29 $\pm$ 4.82)岁;转移部位:淋巴结、肝、肺、其他分别为 8 例、3 例、4 例、2 例;KPS 评分 60~83 分,平均(71.64 $\pm$ 3.69)分。研究组中女性 19 例,男性 30 例,临床分期:IIIB 期、IV 期分别为 31 例、18 例;年龄 33~74 岁,平均年龄(54.71 $\pm$ 5.36)岁;转移部位:淋巴结、肝、肺、其他分别为 10 例、4 例、3 例、3 例;KPS 评分 62~84 分,平均(72.18 $\pm$ 4.75)分。两组一般资料对比无差异($P>0.05$),均衡可比。

1.2 方法

对照组患者接受 XELOX 化疗方案治疗:第 1~14 天,卡培他滨片(批准文号:国药准字 H20073023,上海罗氏制药有限公司,规格:0.15 g)餐后 30 min 口服,每次 1000 mg/m²,2 次/d;第 1 天,注射用奥沙利铂(批准文号:国药准字 H20000337,江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:50 mg/130 mg/m²,加入 500 mL 5%葡萄糖溶液中静脉滴注 6 h,以 21 天为一个治疗周期,连续治疗 4 个周期。所有患者均采用预防性止吐措施,并在化疗期间进行防寒保暖。研究组患者在对照组基础上增加艾迪注射液(批准文号:国药准字 Z52020236,贵州益佰制药股份有

限公司,规格:每支 10 mL)治疗,将 50 mL 艾迪注射液加入 400 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,1 次/d,治疗周期与化疗同步。

1.3 疗效判定

(1)治疗结束后,评价两组患者的近期疗效^[8]。肿瘤病灶增加超过 20%视为疾病进展(PD)。肿瘤病灶缩小不及 30%或增大未超过 20%视为疾病稳定(SD)。肿瘤病灶缩小 30%及以上,维持 1 个月以上视为部分缓解(PR)。肿瘤病灶完全消失,维持 1 个月以上视为完全缓解(CR)。其中客观缓解率=CR 率+PR 率,疾病控制率=CR 率+PR 率+SD 率。(2)远期评价:以门诊复查以及电子通讯等媒介对所有患者进行随访 1 年,终点事件为患者死亡或随访截止,计算两组总生存率和无进展生存率,其中总生存率为 1 年内存活患者占全部患者的比例,无进展生存率为 1 年内未出现肿瘤进展患者占全部患者的比例。

1.4 观察指标

(1)实验室指标:分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血 6 mL,其中 3 mL 室温下静置半小时后,经离心处理(离心半径 7 cm,离心转速 3400 r/min,离心时间 13 min)获取上清液,编号保存待检测。采用酶联免疫法检测血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 125(CA125)、糖链抗原 242(CA242)和血管内皮生长因子(VEGF)水平,其中 CEA、CA125、CA242 试剂盒均购自美国 IDEXX 公司,VEGF 试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司,检测过程均严格遵守试剂盒自带的说明书步骤进行。另外 3 mL 分离淋巴细胞后行细胞表面荧光染色,固定破膜后,再行细胞内染色,采用 Gallios 流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)检测 Treg、Th17 细胞比例,并计算 Th17/Treg 比值。分别于治疗前后取患者活检癌组织,常规免疫组化法行 CD34 免疫组化染色,CD34 呈棕黄色,定位于血管内皮细胞胞质内。先在 40 倍光镜下寻找血管密集区,随机选取 3 个视野,随后使用 100 倍光镜进行肿瘤微血管密度(MVD)计数,取 3 个视野的平均值。(2)不良反应:观察两组患者治疗期间神经毒性、肝功能、胃肠反应、血液学毒性等方面的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

所有数据使用 SPSS26.0 进行统计学处理。计量资料经 Kolmogorov-Smirnov、Levene's Test 检验满足正态分布,符合方差齐性,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内、组间比较分别采用配对和成组 t 检验。计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。检验标准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 近期疗效对比

与对照组相比,研究组的客观缓解率、疾病控制率明显更高($P<0.05$),见表 1。

2.2 远期疗效对比

研究组的总生存率、无进展生存率高于对照组,但两组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 近期疗效对比【n(%)】

Table 1 Comparison of short-term efficacy[n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	Objective remission rate	Disease control rate
Control group (n=49)	0(0.00)	12(24.49)	15(30.61)	22(44.90)	12(24.49)	27(55.10)
Study group(n=49)	0(0.00)	22(44.90)	17(34.69)	10(20.41)	22(44.90)	39(79.59)
χ^2					4.504	6.682
<i>P</i>					0.034	0.010

表 2 远期疗效对比【n(%)】

Table 2 Comparison of long-term efficacy[n(%)]

Groups	Overall survival rate	Progression free survival rate
Control group(n=49)	31(63.27)	23(46.94)
Study group(n=49)	37(75.51)	30(61.22)
χ^2	1.729	2.013
<i>P</i>	0.188	0.156

2.3 肿瘤标志物对比

低于对照组同期($P<0.05$),见表 3。

治疗后,两组 CEA、CA125、CA242 水平均下降,且研究组

表 3 肿瘤标志物对比($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of tumor markers($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time points	CEA(ng/mL)	CA125(μ g/mL)	CA242(U/mL)
Control group(n=49)	Before treatment	33.69 $\pm$ 3.42	59.08 $\pm$ 5.49	75.74 $\pm$ 7.58
	After treatment	25.48 $\pm$ 3.61	38.12 $\pm$ 4.57	57.84 $\pm$ 6.43
<i>t</i>		11.557	20.540	12.606
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000
Study group(n=49)	Before treatment	32.91 $\pm$ 4.71	59.72 $\pm$ 4.61	74.89 $\pm$ 6.53
	After treatment	18.93 $\pm$ 3.86*	26.56 $\pm$ 3.44*	39.28 $\pm$ 5.48*
<i>t</i>		16.070	40.355	29.241
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group after treatment, * $P<0.05$.

2.4 血管生成指标对比

照组同期($P<0.05$),见表 4。

治疗后,两组 VEGF、MVD 水平均下降,且研究组低于对

表 4 血管生成指标对比($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of angiogenesis indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time points	VEGF(pg/mL)	MVD(n/mm ²)
Control group(n=49)	Before treatment	219.62 $\pm$ 41.97	89.22 $\pm$ 7.89
	After treatment	136.15 $\pm$ 38.26	67.38 $\pm$ 6.53
<i>t</i>		10.288	14.927
<i>P</i>		0.000	0.000
Study group(n=49)	Before treatment	217.39 $\pm$ 53.84	88.23 $\pm$ 6.35
	After treatment	86.07 $\pm$ 42.71*	58.62 $\pm$ 5.36*
<i>t</i>		13.375	24.943
<i>P</i>		0.000	0.000

Note: compared with the control group after treatment, * $P<0.05$.

2.5 Th17/Treg 平衡相关指标对比

治疗后, 两组 Th17 比例、Th17/Treg 比值升高, Treg 比例

下降($P<0.05$), 研究组治疗后 Th17 比例、Th17/Treg 比值高于对照组同期, Treg 比例低于对照组同期($P<0.05$), 见表 5。

表 5 Th17/Treg 平衡相关指标对比($\bar{x}\pm s$)
Table 5 Comparison of relevant indexes of Th17/Treg balance($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time points	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
Control group(n=49)	Before treatment	3.81±0.53	6.53±0.49	0.58±0.06
	After treatment	6.77±0.69	4.68±0.51	1.45±0.11
t		-23.815	18.310	-48.063
P		0.000	0.000	0.000
Study group(n=49)	Before treatment	3.75±0.47	6.59±0.58	0.57±0.05
	After treatment	9.94±0.92*	3.13±0.42*	3.18±0.19*
t		-41.942	33.822	-92.918
P		0.000	0.000	0.000

2.6 不良反应发生率对比

对照组出现骨髓抑制 5 例、恶心呕吐 9 例、腹泻 6 例、转氨酶升高 3 例、中性粒细胞减少 2 例、神经毒性 1 例; 研究组出现骨髓抑制 4 例、恶心呕吐 7 例、腹泻 5 例、口腔黏膜溃疡 2 例、皮疹 2 例、血小板减少 1 例; 对照组 (53.06%)、研究组 (42.86%) 的不良反总发生率对比未见明显差异($\chi^2=1.022, P=0.312$)。

3 讨论

虽然目前临床认可的结直肠癌的最有效治疗方案是手术治疗, 但晚期结直肠癌患者存在多处复发转移, 手术治疗效果并不显著^[9]。晚期结直肠癌的化疗方案较多, XELOX 方案是部分指南推荐的一线化疗方案。卡培他滨是一种对癌细胞具有高选择性的口服抗癌药物, 可经胃肠道完整吸收, 到达癌组织后转化为氟尿嘧啶, 进而干扰 DNA 的合成^[10-12]。奥沙利铂通过在 DNA 内形成链内和链间交联, 从而抑制 DNA 的合成与复制, 与氟尿嘧啶类药物同时应用, 可起到协同抗肿瘤作用^[13, 14]。大量临床研究证实^[15, 16], 卡培他滨、奥沙利铂抗癌谱较广, 对多种恶性肿瘤均有抑制效果, 两者联合使用具有协同增效作用。但两药联合化疗会不可避免的损伤人体正常细胞, 从而影响治疗疗效。研究发现^[17], 不少中成药具有抗肿瘤、提高免疫力的作用, 且毒副作用较低。现已有研究证实艾迪注射液具有较好的抗肿瘤作用, 应用于老年软组织肉瘤患者中, 可减轻化疗毒性^[18], 故笔者尝试将其用于晚期结直肠癌患者中的治疗中。

本研究结果显示, 晚期结直肠癌患者在 XELOX 方案化疗基础上辅助艾迪注射液治疗, 肿瘤疾病进展可以得到有效遏制, 近期疗效改善显著, 且未见明显的不良反应增加。艾迪注射液的主要成分是人参、斑蝥、刺五加、黄芪, 其中主要的活性成分为人参皂甙、去甲斑蝥素、刺五加多糖和黄芪皂甙、黄芪多糖等, 通过多靶点治疗, 可诱导肿瘤细胞凋亡, 直接杀伤癌细胞, 同时可以保护骨髓, 减轻化疗药物所致毒副反应^[19, 20]。肿瘤的生长和转移依赖于新生血管形成, 而 MVD、VEGF 均可有效反映机体血管生成情况, 其中 VEGF 可加速实体瘤周围血管生成^[21], 且随着肿瘤 MVD 的增加, 肿瘤侵袭转移等恶性潜能也明显增加^[22]。本次研究发现, 治疗后两组 VEGF、MVD 水平均下

降, 且研究组低于对照组同期。说明艾迪注射液也可有效抑制肿瘤新生血管生成, 艾迪注射液中的黄芪、刺五加均被现代医学研究证实可作用于 VEGF, 通过抑制 VEGF 的产生, 从而影响肿瘤组织中新生血管的形成^[23]。既往的研究发现^[24], 肿瘤患者的免疫功能影响着人体肿瘤进展及预后。Th17、Treg 均属于 T 淋巴细胞亚群, 两者共同参与着机体自身免疫的调控, 影响着炎症和肿瘤的进展^[25]。研究发现 Th17 细胞主要通过分泌细胞因子如白介素 -17、白介素 -21、白介素 -6 等发挥促瘤作用^[26]。Treg 则通过分泌抑制性细胞因子、直接与细胞接触这两种方式发挥免疫抑制作用, 从而促进肿瘤细胞的生长^[27]。早期结直肠癌组织以表达 Th17 为主导, 伴随着病情进展, Th17 与 Treg 的表达不断升高, 但 Treg 上升更为显著^[28, 29]。本次研究结果表明, 研究组治疗后 Th17 比例、Th17/Treg 比值高于对照组同期, Treg 比例则低于对照组同期, 提示艾迪注射液联合 XELOX 方案治疗可有效促进 Th17/Treg 失衡恢复。这主要可能与艾迪注射液中的黄芪、刺五加可通过增加 NK 细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞活性, 提高机体的免疫能力有关^[30]。肖清明等^[31]学者的研究发现艾迪注射液辅助常规化疗可以显著发挥免疫增强作用。而对两组患者 1 年的远期疗效进行对比发现, 研究组总生存率、无进展生存率虽高于对照组, 但无明显统计学差异, 其原因可能是因为: 一是样本量偏小, 二是随访时间偏短, 故需后续进一步研究来证实。

综上所述, XELOX 方案联合艾迪注射液治疗晚期结直肠癌患者, 可有效阻止疾病进展, 疗效显著, 同时还可改善 Th17/Treg 平衡、抑制血管生成, 具有较好的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review[J]. JAMA, 2021, 325(7): 669-685
- [2] Komori T, Fukunaga M, Miyoshi N, et al. Capecitabine and Oxaliplatin (CAPOX) plus Bevacizumab as Second-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2021, 48(3): 357-361
- [3] 王蓉, 吴杰, 梁容瑞, 等. 加味痛泻要方联合 XELOX 方案治疗结直肠癌 28 例临床分析 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35 (10):

1446-1448

- [4] 何友燕, 刘浩, 蔡丽君, 等. 艾迪注射液联合 FOLFIRI 方案对晚期结直肠癌患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(9): 2374-2378
- [5] Velikova TV, Miteva L, Stanilov N, et al. Interleukin-6 compared to the other Th17/Treg related cytokines in inflammatory bowel disease and colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(16): 1912-1925
- [6] Li S, Xu HX, Wu CT, et al. Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications [J]. Angiogenesis, 2019, 22(1): 15-36
- [7] 中华人民共和国卫生部. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991: 58
- [8] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247
- [9] 马欢, 焦英华, 李曙光, 等. 术前调强放疗联合替吉奥化疗对局部晚期直肠癌患者的疗效回顾分析 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(10): 1979-1983
- [10] Sherman SK, Lange JJ, Dahdaleh FS, et al. Cost-effectiveness of Maintenance Capecitabine and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(2): 236-242
- [11] Pouya FD, Rasmi Y, Camci IY, et al. Performance of capecitabine in novel combination therapies in colorectal cancer [J]. J Chemother, 2021, 33(6): 375-389
- [12] Wu Z, Deng Y. Capecitabine Versus Continuous Infusion Fluorouracil for the Treatment of Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: a Meta-analysis [J]. Curr Treat Options Oncol, 2018, 19(12): 77
- [13] Liu T, Zhang X, Du L, et al. Exosome-transmitted miR-128-3p increase chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 43
- [14] Hsu HH, Chen MC, Baskaran R, et al. Oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells is mediated via activation of ABCG2 to alleviate ER stress induced apoptosis[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(7): 5458-5467
- [15] Limagne E, Thibaudin M, Nuttin L, et al. Trifluridine/Tipiracil plus Oxaliplatin Improves PD-1 Blockade in Colorectal Cancer by Inducing Immunogenic Cell Death and Depleting Macrophages[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(12): 1958-1969
- [16] Gu M, Gao Y, Chang P. KRAS Mutation Dictates the Cancer Immune Environment in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Other Adenocarcinomas[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(10): 2429
- [17] Chen X, Wu X, Wu H, et al. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II trial [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001240
- [18] 范晓杰, 冯建刚, 蒋怡芳, 等. 老年软组织肉瘤患者艾迪注射液联合放化疗治疗预后的影响因素 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(18): 3929-3932
- [19] 李昌伟, 张浩, 余壮明, 等. 艾迪注射液辅助治疗老年结肠癌的临床研究[J]. 国际老年医学杂志, 2021, 42(2): 95-98
- [20] 张麒, 马晓磊, 李勇, 等. 艾迪注射液对中老年结肠癌患者临床疗效及免疫功能的影响[J]. 中国医药, 2021, 16(4): 583-587
- [21] Kim CG, Jang M, Kim Y, et al. VEGF-A drives TOX-dependent T cell exhaustion in anti-PD-1-resistant microsatellite stable colorectal cancers[J]. Sci Immunol, 2019, 4(41): eaay0555
- [22] Yang L, Liu Z, Wen T. Multiplex fluorescent immunohistochemistry quantitatively analyses microvascular density (MVD) and the roles of TGF-beta signalling in orchestrating angiogenesis in colorectal cancer [J]. Transl Cancer Res, 2019, 8(2): 429-438
- [23] 韩会靖, 施兴海, 孙丽华. 艾迪注射液对 N-亚硝基二乙胺(DEN)诱导的大鼠肝癌模型的干预作用[J]. 新疆医科大学学报, 2021, 44(7): 782-787
- [24] Lenoir M, Del Carmen S, Cortes-Perez NG, et al. Retraction Note to: Lactobacillus casei BL23 regulates T (reg) and Th17 T-cell populations and reduces DMH-associated colorectal cancer [J]. J Gastroenterol, 2020, 55(11): 1107
- [25] Wang CZ, Wan C, Luo Y, et al. Ginseng berry concentrate prevents colon cancer via cell cycle, apoptosis regulation, and inflammation-linked Th17 cell differentiation[J]. J Physiol Pharmacol, 2021, 72(2): 10
- [26] Miteva LD, Stanilov NS, Cirovski GM, et al. Upregulation of Treg-Related Genes in Addition with IL6 Showed the Significant Role for the Distant Metastasis in Colorectal Cancer [J]. Cancer Microenviron, 2017, 10(1-3): 69-76
- [27] 王建升, 帖彦清, 张立志, 等. 结直肠腺瘤和结直肠癌患者外周血 Tc17 和 Treg 细胞的变化 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2013, 33(9): 648-652
- [28] 张帆, 邱泰霖, 韩克松. NK、Th17 和 Treg 细胞水平对结直肠癌患者术后复发预测价值的分析 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(4): 448-452
- [29] 陶智怡, 陆辉, 张明. 结直肠癌患者外周血 Treg 检测及临床意义 [J]. 中国医师杂志, 2019, 21(1): 114-116
- [30] 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
- [31] 肖清明. 联合使用艾迪注射液对老年晚期结直肠癌化疗效果的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(16): 1609-1612