DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.02.013

·临床研究·

以液相芯片分析消积饮联合FOLFOX化疗对晚期结直肠癌患者血清细胞因子表达谱的影响

柴小姝,李柳宁,张力文,陈志坚,洪宏喜,刘柏,何春霞,刘伟胜(广东省中医院大学城分院 肿瘤科,广东 广州 510006)

[摘 要] **目的:**通过液相芯片技术评价消积饮联合化疗对晚期结直肠癌患者血液细胞因子表达谱的影响。**方法:**回顾性分析2018年1月1日至2018年12月31日来自广东省中医院大学城分院肿瘤科的14例符合纳入标准的晚期结直肠癌患者,根据治疗分为化疗组(n=7)和联合治疗组(n=7),化疗组给予5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂(FOLFOX)治疗,联合治疗组给予消积饮+FOLFOX治疗,评价两组患者治疗6程后疗效,并在每2个疗程后采用液相芯片技术检测患者外周静脉血清中细胞因子表达谱。**结果:**14例患者共接受了84程治疗,生存分析显示联合治疗组和化疗组中患者的PFS、OS因样本量不足不能进行对比,但联合治疗组较化疗组的PFS及OS均有延长的趋势(PFS:10 *vs* 6个月,OS:17 *vs* 12个月);不良反应方面,两组出现白细胞减少、腹泻、恶心、末梢神经炎及脱发等不良反应发生例数相当,但联合治疗组较化疗组不良反应程度略轻。化疗组患者血清中IL-2和脑源性神经营养血液细胞因子(Brain derived neurotrophic blood cytokines,BDNF)的浓度高于联合治疗组(P<0.05)。比较治疗前后不同采血点细胞因子浓度,患者治疗2程后化疗组的IL-2浓度高于联合治疗组(P<0.05)。在不同用药周期,共有19个细胞因子出现联合治疗组高于化疗组的趋势。**结论:**消积饮联合FOLFOX方案可能是晚期结直肠癌的一种值得探索的治疗方案,液相芯片分析其机制可能与降低患者血清中细胞因子IL-2和BDNF水平有关。

[关键词] 液相芯片技术;消积饮;FOLFOX;化疗;进展期结直肠癌;白介素-2;脑源性神经营养血液细胞因子
[中图分类号] R735.3;R273;R730.53 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2020)02-0184-07

Effect of XIAOJI Decoction combined with FOLFOX on expression profiles of serum cytokines in patients with advanced colorectal cancer: liquid chip technology analysis

CHAI Xiaoshu, LI Liuning, ZHANG Liwen, CHEN Zhijian, HONG Hongxi, LIU Bai, HE Chunxia, LIU Weisheng (Department of Oncology, Higher Education Mega Center Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effects of XIAOJI Decoction combined with FOLFOX chemotherapy on serum cytokine expression profile in patients with advanced colorectal carcinoma by liquid chip technology. **Methods:** Fourteen patients with advanced colorectal carcinoma, who met the inclusion criteria and were treated in the Department of Oncology, Higher Education Mega Center Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine during January 1, 2018 and December 31, 2018 were retrospectively analyzed in this study. The patients were divided into chemotherapy group (n=7, treated with 5-Fluorouracil + Calcium Folic Acid+Oxaliplatin (FOLFOX)) and combined treatment group (n=7, treated with XIAOJI Decoction + FOLFOX) according to therapeutic scheme. The curative efficacy was evaluated after 6 treatment courses. The expression profile of cytokines in blood serum of patients was examined by liquid chip technology after every 2 courses. **Results:** Fourteen patients received a total of 84 cycles of therapy. Survival analyses showed that the progress-free survival time (PFS) and overall survival time (OS) of two groups couldn't be compared due to insufficient samples, although the combined treatment group had longer PFS (10 months *vs* 6 months) and OS (17 months *vs* 12 months) than the chemotherapy group. As to adverse reactions, the rates of leucopenia, diarrhea, nausea, peripheral neuritis and alopecia in two groups were comparable, while the severity in combined treatment group were lighter than that in chemotherapy group. In comparison with the combined treatment group, concentrations of serum BDNF and IL-2 were statistically higher in the chemotherapy

[基金项目] 广东省科学技术厅科技计划项目资助(No. 2017ZC0151)。Project supported by the Science Program from Science and Technology Department of Guangdong Province(No. 2017ZC0151)
[作者简介] 柴小姝(1978-),女,博士,副主任医师,主要从事消化和呼吸系统恶性肿瘤的中西医结合治疗研究
[通信作者] 柴小姝(CHAI Xiaoshu,corresponding author),E-mail:chaixiaoshu@126.com

group (P<0.05). By comparing the cytokine concentrations at different collection time points before and after the treatment, it showed that the concentration of serum IL-2 in chemotherapy group was higher than that in combined treatment group after 2 courses of treatment (P<0.05). In total, there were 19 cytokines showed a tendency to be higher in combined treatment group than chemotherapy group during different treatment periods. **Conclusion:** Combined treatment of XIAOJI Decoction with FOLFOX for advanced colorectal carcinoma is a treatment option worth exploring, and liquid chip analysis showed that the mechanism may be related to the reduction of serum LI-2 and BDNF levels in patients.

[Key words] liquid chip technology; XIAOJI Decoction; FOLFOX; advanced colonrectal carcinoma; interleukin-2; brain derived neurotrophic blood cytokines

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(2): 184-190. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2020.02.013]

化疗是晚期结直肠癌患者的标准治疗方法之一[1-2],但化疗药物往往会在杀伤癌细胞的同时不可避免地对正常细胞造成伤害,导致机体免疫功能下降,严重影响治疗效果及生活质量[3-4]。因此,在标准化疗基础上,寻找既能提高疗效,又能减少免疫功能损害的联合治疗方案是目前可能解决该难题的路径。消积饮是广东省中医院名老中医刘伟胜教授治疗呼吸系统及消化系统疾病的多年经验方,目前在联合化疗治疗消化道肿瘤方面已取得了良好的增效及减毒作用[5-6]。本研究旨在探讨消积饮联合FOLFOX化疗治疗进展期结肠癌的疗效及安全性,并通过细胞因子检测平台筛选该方案对血液中细胞因子表达谱的影响,以期为进展期结直肠癌患者的提供一种更加有效低毒的治疗方案。

1 材料与方法

1.1 材料

收集2018年1月至2018年12月广东省中医院大学城分院肿瘤科收治的进展期结直肠癌患者共14例,按治疗方案分为化疗组(n=7)和联合治疗组(n=7)。入选标准:(1)病理诊断结直肠癌;(2)临床诊断为不能手术的局部晚期或复发或转移性结直肠癌,TNM分期为IIIC~IVB期(AJCC第7版);(3)年龄在18～80岁之间;(4)行为状态PS(ECOG)评分为0~2分;(5)局部病灶和/或远处转移病灶可测量或可评估;(6)骨髓、肝、肾、心、肺机能正常者。排除标准包括:(1)有活动性的多重癌者;(2)患精神障碍疾病者;(3)合并活动性肝炎、结核及其他严重感染性疾病者。本研究经广东省中医院伦理委员会批准同意。化疗组中,男性6例、女性1例,年龄39~73岁、中位年龄56岁;其中腺癌6例,黏液腺癌1例。联合治疗组中,男性6例、女性1例,年龄29~65岁、中位年龄60岁;均为腺癌。

消积饮(规格:100 ml/支,每1 ml相当于生药1.5 g)为广东省中医院制剂(批号091103),5-氟尿嘧啶(5-fluoro-uracil,5-Fu)注射液购自山西普德药业有限公司(国药准字:H20051113,批号02180402),注射用奥沙利铂购自赛诺菲杭州制药有限公司(国药准字:J20150117,批号18C25),亚叶酸钙注射液购自北京双鹭药业股份有限公司(国药准字:H20043775,批号20180102)。液相芯片平台设备型号:Luminex MAGPIX;ProcartaPlex™ Multiplex Immunoassay试剂购自Invitrogen公司。

1.2 治疗方案

化疗组(Chem)给予FOLFOX方案化疗,奥沙利铂135 mg/m^2 ivdd 1+亚叶酸钙400mg/m^2 iv d 1+5-氟尿嘧啶400 mg/m^2 iv d 1+5-氟尿嘧啶3 g/m^2 46 h civ。

联合治疗组(Com)给予消积饮+FOLFOX方案治疗,消积饮50 ml bid口服d 1-14+奥沙利铂135 mg/m^2 ivd d 1+亚叶酸钙400 mg/m^2 iv d 1+5-氟尿嘧啶400 mg/m^2 iv d 1+5-氟尿嘧啶3 g/m^2 46 h civ。2组治疗均以21 d为1个周期,共6个周期。

1.3 疗效评价及观察指标

根据美国癌症研究所实体瘤疗效评价标准(response evaluation cri-teria in solid tumors,RECIST)疗效评估方法评价临床近期疗效,包括完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)、稳定(stable disease,SD)、进展(progressive disease,PD),CR和PR均为治疗有效。治疗期间观察记录并比较两组患者的不良反应发生情况。患者治疗前及每2个周期后均采用液相芯片平台检测两组血液中细胞因子水平。

1.4 液相芯片平台检测血清细胞因子

采集静脉血5 ml置于普通的干燥管,让血液自然凝固,1 000×g离心10 min分离血清,再把血清转移到冻存管里保存,-80 ℃保存。

采用商业化ProcartaPlex™ Multiplex Immunoassay多因子检查系统产品进行检测。捕获目标因子:将已包被目标特异性抗体(包含抗IL-2、IL-4、IFN-α、IFN-γ、IP-10、PD-1和PD-L1等59种细胞因子的抗体)的捕获微珠加入样本中,孵育1~2 h,清洗;检测抗体孵育:使用生物素化的检测抗体来孵育捕获的微球/因子,以形成免疫复合物,孵育30 min后清洗,将显色标记物(SA-PE)加入,孵育30 min,清洗,除去多

余的SA-PE，加入读板缓冲液，然后将板放入Luminex机器进行检测，读取450 nm下的数值。

1.5　统计学处理

采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析，计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用t检验比较分析，对于计数资料采用四格表确切概率法检验、对于等级数据采用Wilcoxon秩和检验，以$P<0.05$或$P<0.01$表示差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　消积饮联合FOLFOX化疗治疗进展期结肠癌的临床疗效及不良反应与单纯FOLFOX化疗疗效相当

联合联合治疗组和化疗组的疾病稳定率均为100%，未出现疾病进展。联合联合治疗组的总有效率为28.6%（2/7），化疗组总有效率14.3%（1/7），因样本量太少未进行统计学比较。联合联合治疗组比化疗组毒副反应发生率低，样本量原因不能进行统计学对比。

对比4个采血点细胞因子整体浓度呈先平稳再上升趋势。Sixth组（患者接受治疗6程后）细胞因子总体表达上升。对比基线中的化疗组和联合联合治疗组间的细胞因子表达（图3）发现，化疗组基线血中的IL-2（P=0.041）和BDNF（P=0.035）均显著高于联合联合治疗组（M-W检验，$P<0.05$）。

2.2　联合组患者血清中细胞因子IL-2和脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）表达水平降低

对56例样本进行59种细胞因子检测，通过生物信息学方法分析癌患者血清样本中若干细胞因子的表达。如图1所示，绿色为Baseline组（患者接受治疗前），黄色为Second组（患者接受治疗2程后），红色为Fourth组（患者接受治疗4程后），紫色为Sixth组（患者接受治疗6程后）；深蓝色为Chem组（每一采血点的化疗组），深绿色为Com组（每一采血点的联合联合治疗组）；每一列代表一个患者，每一行代表一种细胞因子；偏红色代表细胞因子表达水平较高，偏蓝色代表细胞因子表达水平较低。

表1　两组临床疗效比较 [*n*(%)]

Tab.1　Comparison of clinical curative effect between the two groups [*n*(%)]

Group	CR	PR	SD	PD	ORR
Chemotherapy	0(0)	2(28.6)	5(71.4)	0(0)	28.6
Combination	0(0)	1(14.3)	6(85.7)	0(0)	14.3

表2　两组不良反应比较[*n*(%)]

Tab.2　Comparison of toxic reactions between the two groups[*n*(%)]

Group	Grade	Hypoleucocytosis	Diarrhoea	Nausea	Peripheral neuritis	Lipsotrichia
Chemotherapy						
	0	6(85.7)	6(85.7)	3(42.9)	1(14.3)	1(14.3)
	I	0(0.0)	0(0.0)	2(28.6)	5(71.4)	4(57.1)
	II	0(0.0)	1(14.3)	2(28.6)	1(14.3)	2(28.6)
	III	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	IV	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Total	1(14.3)	1(14.3)	4(57.2)	6(85.7)	6(85.7)
Combination						
	0	6(85.7)	7(100.0)	5(71.4)	4(57.2)	4(57.2)
	I	1(14.3)	0(0.0)	2(28.6)	3(42.9)	2(28.6)
	II	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)
	III	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	IV	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Total	1(14.3)	0(0.0)	2(28.6)	3(42.9)	3(42.9)

2.3　消积饮显著降低患者血清IL-2浓度

按照时间维度对比化疗组和联合联合治疗组不同采血时间细胞因子动态变化，如图4；筛选到5个细胞因子，IL-2、IL-5、TNF-alpha、HGF和VEGF-D，不同时间点的浓度为化疗组整体高于联合联合治疗组。其中IL-2 2nd组（患者治疗2程后）联合联合治疗组与化疗组表达量有显著差异，联合治疗组<化疗组（M-W检验，$P<0.05$）。

2.4　联合治疗组对细胞因子动态变化的影响

利用14例基线血和2周期、4周期、6周期血的配对样本进行59种细胞因子检测，计算得到2周期、4周期、6周期与基线血相比的动态变化值（fold change）。

2周期、4周期、6周期与基线血相比的动态变化值绘制热图（图6）所示；黄色为Second组（患者接受治疗2程后），红色为Fourth组（患者接受治疗4程

后），紫色为Sixth组（患者接受治疗6程后）；深蓝色为Control组（每一采血点的化疗组），深绿色为Test组（每一采血点的联合治疗组）。

比较化疗组和联合治疗组间的细胞因子动态变化差异，如图7所示，未筛选到动态变化有显著差异的细胞因子。在59种细胞因子中共有26种的不同用药周期中联合治疗组>化疗组：其中2 nd（患者接受治疗2程后）有19个细胞因子的动态变化为联合治疗组>化疗组，分别为IFN-gamma、IL-18、IL-10、IL-21、IL-1RA、GRO-alpha、IL-8、IP-10、MIP-1alpha、MIP-beta、NGF-beta、BDNF、EGF、FGF-2、HGF、BTLA、PD-L1、PD-L2、CD28；4 th（患者接受治疗4程后）有13个细胞因子的动态变化为联合治疗组>化疗组，分别为IL-18、IL-1RA、MIP-1alpha、MIP-1beta、NGF-beta、BDNF、EGF、FGF-2、HGF、BTLA、IL-1beta、MCP-1、VEGF-A、GITR、IDO、LAG-3、TIM-3；6 th（患者接受治疗6程后）有1个细胞因子BDNF为联合治疗组>化疗组。

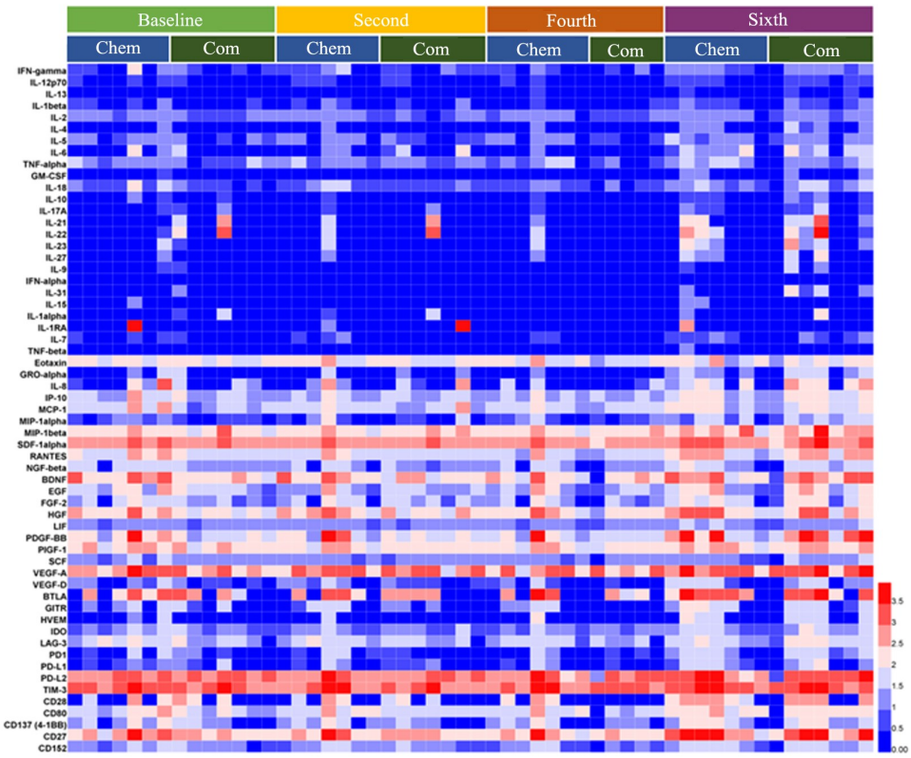


图1 细胞因子表达图谱

Fig.1 Expression profiles of multiple cytokines

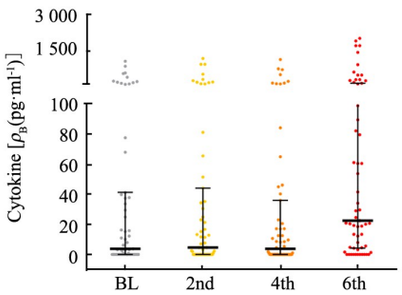


图2 各时间点细胞因子浓度总览

Fig.2 Cytokine concentration at different time points

3 讨 论

随着物质生活质量的提高，现代人们更多受到不良生活方式及环境的影响，结直肠癌的发病率呈现出逐年上升的趋势，严重威胁患者的健康及生命。手术是早期结直肠癌的主要治疗手段，但早期患者临床表现往往隐匿，30%~40%的患者确诊时病情已是中晚期，以化疗为主的全身治疗则具有非常重要的地位[7-8]。目前，虽然已有包括E4599[9]、BEYAND[10]等在内的数个研究证实了抗血管生成药物贝伐珠单抗联合化疗优于单纯化疗，而FIRE-3[11]进一步证实了抗表皮因子抑制剂西妥昔单抗联合化疗相比贝伐珠单抗联合化疗治疗野生型左半结肠癌具有更大优势，并因此把贝伐珠单抗、西妥昔单抗联合化疗写入国内外结直肠癌临床指南，成为治疗晚期不可切除的结肠直肠癌一线标准方案。但在临床的现实世界中，尚未纳入国家医保的这些药物给患者带来的经济压力使大部分患者难以接受

这种标准治疗。而无论是左半结肠癌还是右半结肠癌，FOLFOX化疗方案都是晚期结直肠癌患者的首选的不可或缺的经典化疗方案之一。但是，化疗药物往往具有较多毒副反应，不仅会出现耐药而导致疾病进展，且会不同程度降低机体的免疫功能，对治疗带来严重的不良影响[12-13]。理想的治疗方案在有效杀伤癌细胞具有高有效率的同时应不明显损害机体免疫功能，近年来多个研究表明中药联合化疗普遍具有增效减毒的作用，为晚期结直肠癌患者提供了一种可行的治疗方案。

消积饮是广东省中医院的院内制剂，是一种临床应用二十余年的中药复方制剂，主要组成有黄芪、补骨脂、云芝、白花蛇舌草、全蝎、蜈蚣、大黄。方中君药为黄芪、补骨脂和云芝，具有补益脾肺、益肾扶正之效；白花蛇舌草清热解毒抗癌，全蝎、蜈蚣解毒散结，共为臣药；佐以大黄通腑化瘀清热。多年临床研究证实，消积饮对呼吸及消化系统恶性肿瘤均具有良好疗效[5-6,14]。本研究初步探索了消积饮对于晚期结直肠癌化疗的增效减毒作用并探索其在免疫微环境的作用，使用消积饮联合FOLFOX方案的联合治疗组对比化疗组虽然因样本量少不能进行统计，但联合治疗组的数据上的PFS、OS均有延长趋势，毒副反应也较少。本研究中通过液相芯片多因子技术在基线血的细胞因子中，筛选到IL-2和BDNF两个细胞因子，在化疗组和联合治疗组组间浓度有显著差异，均为化疗组浓度高于实验组浓度。治疗前后比较不同采血点化疗组和联合治疗组组细胞因子浓度，筛选到患者治疗2程后的IL-2浓度有显著差异，且差异为化疗组浓度高于实验组浓度。

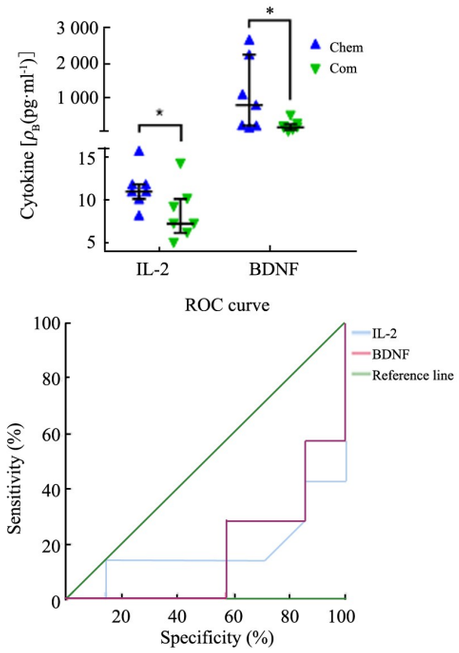


图3 联合联合治疗组和化疗组细胞因子表达差异

Fig.3 Difference in cytokine expressions between combined treatment group and chemotherapy group

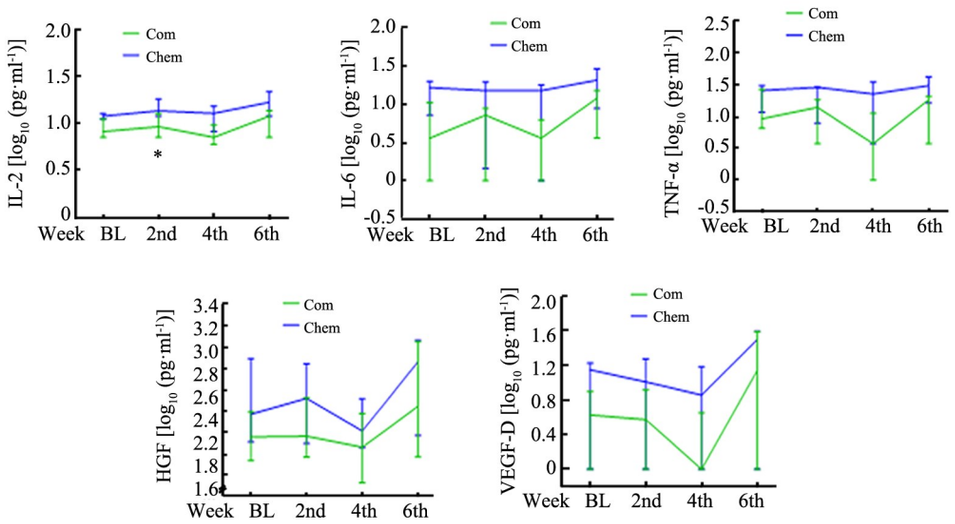
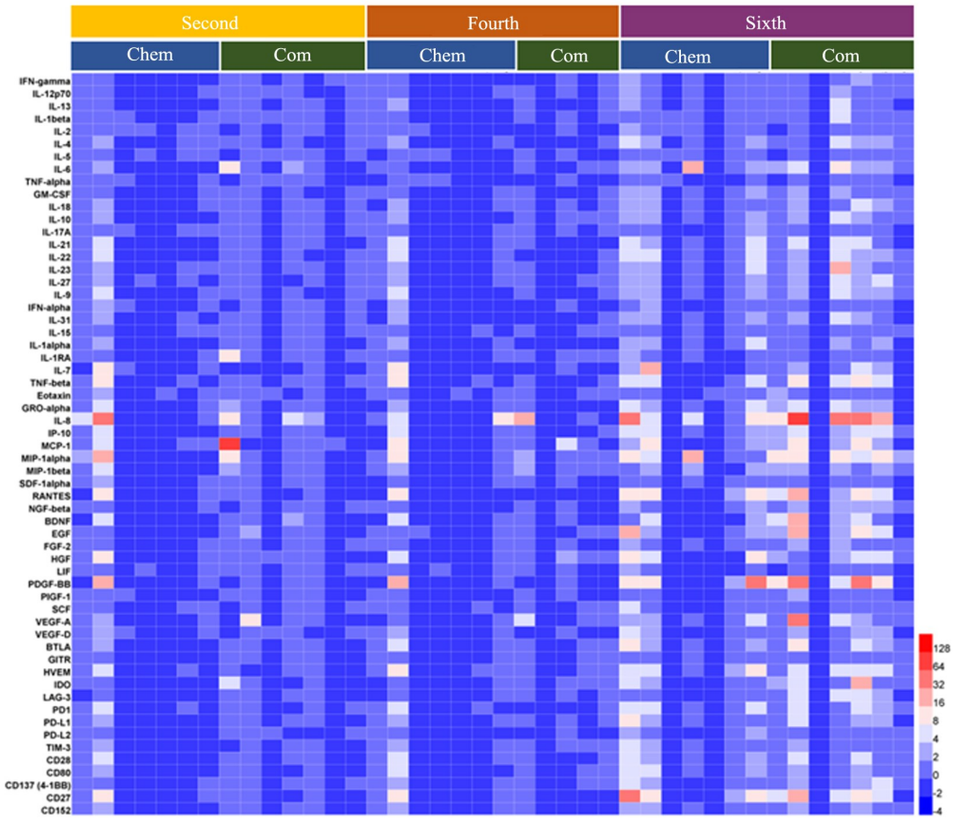


图4 化疗组和联合联合治疗组中细胞因子表达水平变化趋势

Fig.4 Trend of cytokine expression in combined treatment group and chemotherapy group

IL-2，又名T细胞生长因子（T cell growth factor，TCRF），主要由活化的$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞产生的具有广泛生物活性的细胞因子[15]。IL-2是所有T细胞亚群的生长因子，并可促进活化B细胞增殖，故为调控免疫应答的重要因子，也参与抗体反应、造血和肿瘤监视[16]。肿瘤的侵袭与转移则可能与BDNF密切相关，BDNF是在脑内合成的一种蛋白质，它广泛分布于中枢神经系统内，在中枢神经系统发育



Each column represents a patient, each row represents a cytokine, red color indicates high level of cytokine expression, and blue color indicates low level of cytokine expression

图5 细胞因子表达动态变化图谱

Fig.5 Dynamic change map of cytokine expression

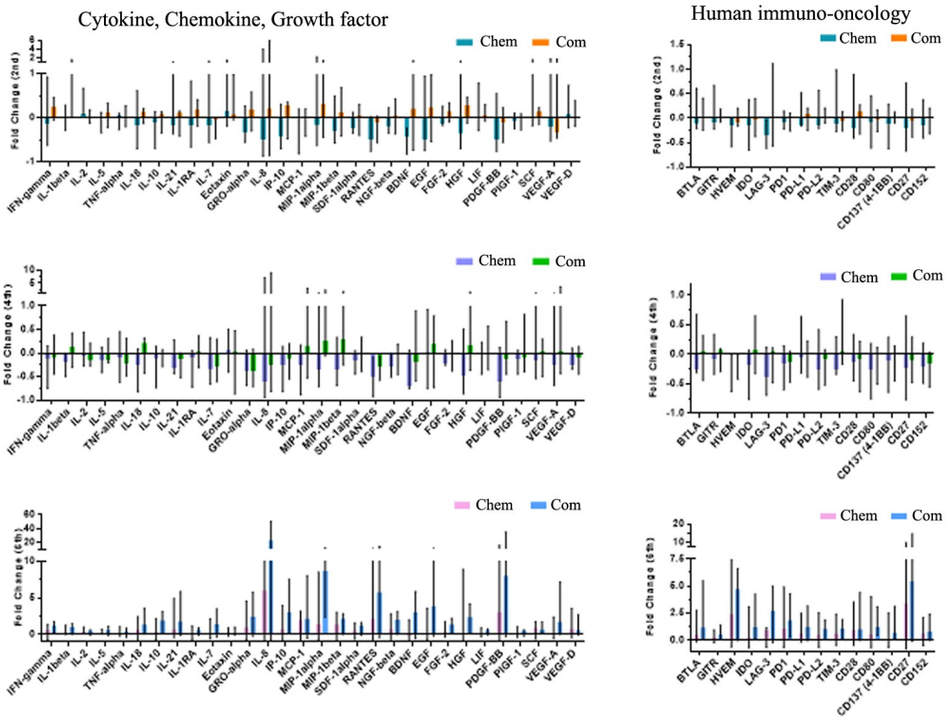


图6 化疗组和联合治疗组细胞因子表达动态变化

Fig.6 Dynamic changes of control group and test group cytokine expression

过程中，对神经元的存活、分化、生长发育起重要作用。在肿瘤的发生发展过程中，BDNF与TrkB结合后可激活MAPK/ERK信号转导途径并进一步激活原癌基因从而介导肿瘤的增殖、浸润和转移的过程[17]。研究[18]表明，BDNF通过参与肿瘤嗜神经侵袭的发生和发展，甚至与肿瘤细胞的耐药性密切相关。由此推测，消积饮联合化疗组可能通过调节IL-2的表达改善机体的免疫微环境，从而达到增效减毒的作用。

治疗前后比较不同采血点化疗组和联合治疗组组细胞因子动态变化虽未筛选到具有统计学意义差异的多个细胞因子，但在不同用药周期，共有19个细胞因子在联合治疗组出现高于化疗组的趋势。这些结果表明，在中药制剂消积饮可能对血液中细胞因子起到调节作用，因样本量的限制目前尚未呈现有统计学意义的差异，这需要进一步扩大样本量来研究。总之，消积饮联合FOLFOX可能是进展期结肠癌的一种值得探索的治疗方案，初步观察该方案可能会提高治疗有效率、改善免疫功能，且不良反应轻，这可能与改善患者体内IL-2和BDNF水平有关，值得进一步深入研究。

[参 考 文 献]

[1] 陈佳琦, 董彩霞, 袁瑛. 2018年结直肠癌治疗研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2019, 34(1): 1-6. DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.01.001.

[2] 中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 结直肠癌肺转移多学科综合治疗专家共识 (2018版) [J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33 (6) :487-501.

[3] 黄小华, 刘叶, 徐炎良. FOLFOX6方案治疗晚期结直肠癌的疗效与安全性分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(5): 801-803. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.05.032.

[4] 吕晓燕, 郭素堂. 晚期结直肠癌Folfox6方案化疗探讨[J]. 中外医学研究, 2015, 13(14): 121-121, 122. DOI: 10.14033/j. cnki. cfmr. 2015.14.061.

[5] 李柳宁, 李倩, 何春霞, 等. 消积饮对晚期非小细胞肺癌患者血清VEGF和肿瘤生长转移的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (12): 212-216. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.2014120212.

[6] 柴小姝, 何春霞, 吴万垠, 等. 消积饮维持治疗晚期非小细胞肺癌对生存期的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2547-2548. DOI:10.3969/j.issn.1008-0805.2011.10.103.

[7] MITSUHIRO T, HIDEJIRO K A, KAZUHIRO W, et al. Usefulness of Monthly Chemotherapy for Patients with Unresectable Metastatic Colorectal Cancer[J]. Anticancer Res, 2014, 34 (1) :191-194.

[8] C A. New developments in systemic chemotherapy in advanced colorectal cancer[J]. Scand J Gastroenterol, 2003, 38: 78-86. DOI: 10.1080/00855920310002744.

[9] HEGDE P S, JUBB A M, CHEN D F, et al. Predictive impact of circulating vascular endothelial growth factor in four phase III trials evaluating bevacizumab[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(4): 929-937. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-2535.

[10] ZHOU C C, WU Y L, CHEN G Y, et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(19): 2197-2204. DOI:10.1200/jco.2014.59.4424.

[11] TEJPAR S, STINTZING S, CIARDIELLO F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(2): 194-201. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.3797.

[12] 胡韶军. FOLFOX6方案治疗晚期结直肠癌的疗效与安全性分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(72): 26-27. DOI:10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.72.010.

[13] 韩江琼, 陈云兰, 秦锴, 等. 5-氟尿嘧啶联合亚叶酸钙与奥沙利铂化疗方案治疗晚期结直肠癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(8): 674-675, 678. DOI: 10.13699/j. cnki. 1001-6821. 2014.08.006.

[14] CHAI X S, ZHANG X X, WU W Y. Xiaoji Decoction(消积饮) Inhibited Cell Proliferation and Induced Apoptosis through Akt Signaling Pathway in Human Lung Cancer A549 Cells[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(9): 701-705. DOI:10.1007/s11655-014-1772-4.

[15] SUN Z C, REN Z H, YANG K T, et al. A next-generation tumor-targeting IL-2 preferentially promotes tumor-infiltrating CD8+ T-cell response and effective tumor control[J/OL]. Nat Commun, 2019, 10 (1): 3874[2019-10-02]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6713724/. DOI:10.1038/s41467-019-11782-w.

[16] KWEEKEL D M, ANTONINI N F, NORTIER J W, et al. Explorative study to identify novel candidate genes related to oxaliplatin efficacy and toxicity using a DNA repair array[J]. Br J Cancer, 2009, 101(2): 357-362. DOI:10.1038/sj.bjc.6605134.

[17] ESFANDI F, BOURAGHI H, GLASSY M C, et al. Brain-derived neurotrophic factor downregulation in gastric cancer[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 17831-17837. DOI:10.1002/jcb.29050.

[18] GUO W, PANG K L, CHEN Y B, et al. TrkB agonistic antibodies superior to BDNF: Utility in treating motoneuron degeneration[J/OL]. Neurobiol Dis, 2019, 132: 104590[2019-10-03]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31470106-trkb-agonistic-antibodies-superior-to-bdnf-utility-in-treating-motoneuron-degeneration/. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104590.

[收稿日期] 2019-10-20　　[修回日期] 2020-02-12
[本文编辑] 黄静怡