

· 综述 ·

艾迪注射液联合其他疗法治疗消化系统肿瘤的研究进展

郭盛^{1,2}, 余小祥², 张维权^{3,4}, 李小兰^{3,4}, 韩瑶瑶^{3,4}, 张秋萍^{1,4}, 陈信^{3,4}, 郭宏伟^{3,4} (1. 广西医科大学第一附属医院, 广西 南宁 530021; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第 923 医院, 广西 南宁 530021; 3. 广西医科大学药学院, 广西 南宁 530021; 4. 长寿与老年相关疾病教育部重点实验室&广西医科大学转化医学研究中心, 广西 南宁 530021)

摘要: 消化系统肿瘤是严重威胁人类生命健康的一类疾病。大量研究发现艾迪注射液联合化疗、放疗等其他疗法治疗消化系统肿瘤效果明显, 可有效地改善患者的生存质量, 降低不良反应的发生率, 提高临床安全性和延长生存期。艾迪注射液抗肿瘤机制可能与其抑制肿瘤细胞增殖和侵袭、促进凋亡、调节自噬、增强免疫功能、逆转耐药性以及抑制肿瘤血管新生有关。该文从治疗方案、临床优势及治疗机制 3 个方面综述了艾迪注射液联合其他疗法治疗消化系统肿瘤的研究进展, 可为艾迪注射液联合其他疗法治疗消化系统肿瘤提供新思路。

关键词: 艾迪注射液; 消化系统肿瘤; 化疗; 治疗方案; 治疗机制

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)08-1224-07

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.08.023

The Progress of Aidi Injection Combined with Other Therapies on the Treatment of Gastrointestinal Cancer

GUO Sheng^{1,2}, YU Xiaoxiang², ZHANG Wei-quan^{3,4}, LI Xiaolan^{3,4}, HAN Yaoyao^{3,4}, ZHANG Qiuping^{1,4}, CHEN Xin^{3,4}, GUO Hongwei^{3,4} (1. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021 Guangxi, China; 2. 923 Hospital of the Joint Service Support Force of the People's Liberation Army, Nanning 530021 Guangxi, China; 3. College of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021 Guangxi, China; 4. Key Laboratory of Longevity and Aging-Related Diseases of Chinese Ministry of Education & Center for Translational Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021 Guangxi, China)

Abstract: Gastrointestinal cancer is a serious disease endangering human life and health. A large number of studies have found that *Aidi* injection combined with chemotherapy, radiotherapy and other therapies are effective in the treatment of gastrointestinal cancer and effectively improve the quality of life of patients, reduce the incidence of adverse reactions, improve clinical safety and prolong survival period. The anti-tumor mechanism of *Aidi* injection may involve inhibiting tumor cell proliferation and invasion, promoting apoptosis, regulating autophagy, enhancing immune function, reversing drug resistance and suppressing tumor angiogenesis. This article reviews the advances of *Aidi* injection combined with other therapies on the treatment of gastrointestinal cancer from three aspects, including treatment plan, clinical advantages and treatment mechanism. The review can provide new ideas for *Aidi* injection combined with other therapies on the treatment of gastrointestinal cancer.

Keywords: *Aidi* injection; gastrointestinal cancer; chemotherapy; treatment plan; therapeutic mechanism

收稿日期: 2021-01-07

作者简介: 郭盛, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 泌尿系统肿瘤。Email: 84316251@qq.com。通信作者: 郭宏伟, 男, 博士, 教授, 研究方向: 中药抗肿瘤药理。Email: hongweiguog@gxmu.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82074347); 广西自然科学基金联合资助培育项目(2018GXNSFAA294080); 广西药学一流学科建设项目(GXFCDP-PS-2018)。

2019 年世界卫生组织(WHO)^[1]将消化系统肿瘤分为食管肿瘤、胃肿瘤、小肠及壶腹部肿瘤等 13 大类。消化系统肿瘤的发病率和死亡率分别占全部肿瘤的 48.69% 和 55.63%，严重威胁着我国居民健康^[2]。目前对于消化系统肿瘤的治疗主要有手术切除、术后放疗和化疗、靶向抑制药以及配合中药治疗等^[3]。但放疗、化疗以及靶向抑制药往往存在诸多不良反应，如骨髓抑制、肝肾功能损害、胃肠道反应、外周神经毒性、贫血等，导致患者生存质量严重下降^[4]。中医药在改善患者生存质量和减少不良反应发生方面具有明显的优势^[5]，因此在临床上常常与放疗、化疗等其他疗法联合使用以提高临床疗效，减轻患者不良反应的发生。艾迪注射液(以下简称“艾迪”)是癌症治疗中常用的中药制剂，其主要由斑蝥、人参、黄芪、刺五加等药物组成，具有益气扶正，祛邪攻毒的功效。在临床上艾迪联合其他疗法在胃癌、食管癌、肝癌、结直肠癌等消化系统肿瘤的治疗中被广泛应用。因此本文从治疗方案、临床优势及治疗机制 3 个方面综述了艾迪联合其他疗法治疗消化系统肿瘤的研究进展，以期为艾迪联合治疗消化系统肿瘤的临床治疗提供新思路。

1 艾迪联合治疗消化系统肿瘤的临床方案

艾迪联合治疗的消化系统肿瘤有胃癌、肝癌、食管癌、大肠癌等常见肿瘤，通常以联合化疗为主。常见的化疗方案有奥沙利铂联合亚叶酸钙、氟尿嘧啶(FOLFOX 方案)、替吉奥联合奥沙利铂(SOX 方案)等，除此之外还有联合放疗、靶向抑制药、高强度聚焦超声、高频热疗、射频消融或中药制剂等疗法。

1.1 胃癌

1.1.1 艾迪联合化疗 替吉奥是一种新型口服氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂。研究^[6]表明，在晚期胃癌患者中，相比单纯使用替吉奥来说，艾迪联合替吉奥能够显著地提高患者的免疫能力，改善患者的临床症状和生活指标，减少药物毒副作用的发生。SOX 化疗方案作为当前中晚期消化道恶性肿瘤患者的新型化疗方案之一。研究发现采用艾迪联合 SOX 方案治疗中晚期胃癌患者，相比单纯使用 SOX 化疗方案，其近期客观总有效率和疾病控制率均高于单一 SOX 化疗方案治疗患者^[7]。FOLFOX 化疗方案是比较经典的胃肠道肿瘤化疗方案，根据用法用量的不同又分为 FOLFOX6 和 FOLFOX4 方案 2 种。研究^[8-9]发现无论是艾迪联合 FOLFOX6 方案还是 FOLFOX4 方案治

疗的胃癌患者，均比单纯使用单一化疗方案的疗效更加显著，能够提高患者疾病控制率，提高患者卡氏(KPS)评分，降低患者恶心呕吐等胃肠道反应的发生，减少白细胞减少、贫血、末梢神经炎、谷丙转氨酶升高等不良反应。此外，顺铂联合 5-氟尿嘧啶(5-Fu)也是一种较为常见的化疗方案，通过采用艾迪联合顺铂和 5-氟尿嘧啶不仅能够调节胃癌患者的免疫功能，还能减轻患者口腔溃疡、腹泻症状，降低患者 CD4⁺/CD8⁺比值，其疗效优于单纯使用该化疗方案的患者^[10]。

1.1.2 艾迪联合其他疗法 除了联合化疗治疗外，艾迪还可以联合其他中药制剂治疗胃癌患者。最近一项研究^[11]发现艾迪联合加味异功散治疗可以明显改善胃癌患者神疲乏力、食少纳呆这 2 项症状，增加中医证候疗效，提高 KPS 评分。艾迪联合扶正益气汤^[12]治疗胃癌患者，可以有效地改善患者的临床症状，降低不良反应发生率。此外，艾迪联合营养支持治疗，如艾迪联合肠内营养混悬液治疗晚期胃癌患者能够提高疗效，降低患者脏器感染率，改善患者营养状况，且不良反应少^[13]。

由此可见，艾迪治疗胃癌的常见联合疗法有化疗以及中药制剂、肠内营养支持等，且均可以减轻胃癌患者因化疗引起的不良反应发生和提高疗效，改善患者营养状况等。

1.2 原发性肝癌

1.2.1 艾迪联合肝动脉化疗栓塞术(TACE) TACE 可将化疗药物通过肝动脉注入肿瘤内部，阻断肿瘤血管的供血，使肿瘤组织局部缺血、缺氧，最终达到诱导肿瘤细胞坏死和凋亡的目的。TACE 具有局部化疗浓度高、疗效显著等优势，并且广泛应用于临床^[14]。刘东等^[15]以艾迪联合 TACE 治疗原发性肝癌患者，有效降低了肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 242(CA242)和糖类抗原 724(CA724)]水平、碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)的水平，以及提高患者的总抗氧化能力。一项针对艾迪联合 TACE 治疗原发性肝癌的 Meta 分析也证实了艾迪联合 TACE 可显著提高 TACE 的临床疗效，减少不良反应的发生^[16]。

1.2.2 艾迪联合化疗 艾迪联合各种化疗方案也是临床中常用的治疗方法，例如艾迪联合奥沙利铂+卡培他滨(XELOX 方案)^[17]可以提高患者的疾病控制率，降低血清 AFP 和癌胚抗原(CEA)水平以及降低骨髓抑制、恶心呕吐、荨麻疹等不良反应发生率；艾迪

联合羟基喜树碱+甲酰四氢叶酸钙+5-Fu(HLF 方案)^[18]可以提高患者临床疗效,减轻胃肠道反应以及提高患者生活质量;艾迪联合 FOLFOX4 方案^[19]可以明显地降低患者癌症进展率,但近期治疗效果改善不明显;艾迪联合顺铂+氟尿嘧啶+干扰素+阿霉素(CAFI 方案)等^[20],能提高患者治疗有效率和患者 KPS 评分。

1.2.3 艾迪联合高强度聚焦超声(HIFU)治疗 HIFU 治疗肿瘤主要是利用超声波从体外穿透皮肤到达体内聚焦,产生瞬态高温效应,定位损伤目标组织,导致蛋白质变性,使其发生凝固性坏死,从而达到杀死肿瘤细胞的目的^[21]。故 HIFU 作为一种无创及无辐射的新兴疗法在临床上被广泛应用。临床研究发现采用艾迪联合 HIFU 治疗原发性肝癌能有效地消灭患者肿瘤及残癌细胞,提高有效率,减轻患者腹胀、黄疸、腹水、尿量减少、恶心呕吐、乏力、腹痛等不良反应,降低肝功能 Child 分级、腹痛数字分级法(NRS)评分^[22]。

1.2.4 艾迪联合其他疗法 一项临床研究^[23]采用艾迪联合体外高频热疗治疗晚期原发性肝癌,通过高频振荡电流产生高频电磁场作用于人体,将电磁场能量转化为热能,使组织温度升高而达到治疗原发性肝癌的目的。冷循环射频消融(CRFA)也是通过加热肿瘤组织,从而使癌细胞凝固坏死^[24]的一种治疗方法。楼海舟等^[25]发现艾迪联合 CRFA 可减轻原发性肝癌患者 CRFA 对肝功能的损害,提高免疫功能,降低复发率。此外,也有研究报道采用艾迪联合亚硝酸注射液治疗晚期原发性肝癌可提高疗效,减轻药物毒副作用^[26]。

综上所述,在治疗肝癌患者上,艾迪通常联合的方案有 TACE、化疗、HIFU、高频热疗、CRFA 等,其中 TACE 可以将化疗药物注射进肿瘤内部,直达病所从而提高治疗效果,而 HIFU、高频热疗、CRFA 均是通过高温杀死肿瘤细胞发挥抗癌作用。

1.3 食管癌

1.3.1 艾迪联合化疗 丁权等^[27]采用艾迪联合吉西他滨+亚叶酸钙片+氟尿嘧啶(GLF 方案)治疗晚期食管癌老年患者,可明显提高疾病控制率,改善患者免疫功能,降低血清 VEGF 水平。周世繁等^[28]采用艾迪联合替吉奥+奥沙利铂治疗晚期食管癌患者,同样可以提高疾病控制率,改善血清胰岛素样生长因子 1(IGF-1)和 TGF- β 1 水平,降低毒副反应发生率。徐黎明^[29]以艾迪联合顺铂+氟尿嘧啶治疗晚期食管癌患者,可以改善患者临床症状,减轻骨髓移植等不

良反应。

1.3.2 艾迪联合放疗 三维适形放疗是通过精确定位、精确计划及精确治疗,可以提高食管癌患者放射治疗的生存率,提高机体的免疫功能,增强放射敏感性,并减轻放射疗法的不良毒性作用的一种治疗方法。如郭燕春^[30]采用艾迪联合三维适形放疗治疗中晚期食管癌患者取得满意疗效。除此之外还有采用艾迪联合三维适形调强放疗与体外高频热疗三联同步治疗老年中晚期食管癌患者^[31],发现相比单纯使用放疗和使用体外高频热疗联合放疗的患者来说,加用了艾迪能提高患者的治疗有效率及降低不良反应发生率,还明显提高了患者的生活质量、延长了生存期。目前,对于食管癌患者的治疗,多是以艾迪联合化疗以及放疗为主,其可以有效减轻患者因放化疗带来的不良反应,体现了中医药治疗肿瘤的特色与优势所在。

1.4 大肠癌

1.4.1 艾迪联合化疗 艾迪联合 FOLFOX 化疗方案是最常见的大肠癌治疗方案。研究发现艾迪联合 FOLFOX 化疗方案能提高患者疗效,减少胃肠道反应和白细胞减少症的发生,降低化疗毒性,改善患者的生活质量^[32]。另外艾迪联合 CPT-11+CF+5-Fu(FOLFIRI 方案)^[33],艾迪联合奥沙利铂+卡培他滨(CapeOx 方案)^[34],均可增加患者 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比例以及自然杀伤细胞(NK 细胞)水平,提高患者 KPS 评分,降低 CEA、糖类抗原 199(CA-199)、糖类抗原 125(CA-125)水平。

1.4.2 艾迪联合其他疗法 雷替曲塞是临床上常用的一种胸苷酸合成酶抑制剂,具有很强的抗肿瘤活性。葛洋^[35]采用艾迪联合雷替曲塞治疗晚期结肠癌患者,可提高治疗效果,明显地降低肿瘤标志物 CEA 和 CA199 水平,升高 KPS 评分,降低视觉模拟量表评分法(VAS),减轻患者恶心、呕吐,血小板减少,中性粒细胞减少,转氨酶升高,外周神经毒性,贫血等一系列不良反应以及改善患者生活质量。此外,艾迪联合其他中药制剂如金水宝胶囊在治疗中、晚期肠癌患者中也能提高临床疗效,提高患者的 KPS 评分^[36]。

综上,艾迪联合治疗消化系统肿瘤疗效显著,以联合化疗为主。不仅可以显著提高患者临床有效率,改善患者生活质量,还可以减轻化疗带来的不良反应。常见的化疗方案有 FOLFOX 方案、SOX 方案等,除此之外还有联合放疗、靶向抑制药、高强度聚焦超声、高频热疗、射频消融或中药制剂等

疗法。

2 艾迪联合治疗消化系统肿瘤的优势分析

艾迪联合其他疗法治疗消化系统肿瘤的临床报道中,基本上能提高患者的临床疗效。除此之外,还有临床研究报道显示其能够提高患者的生存质量。如吴敏慧采用艾迪联合人血白蛋白、脂肪乳注射剂等静脉滴注治疗消化系统肿瘤患者,发现艾迪联合支持治疗比单纯使用支持治疗疗效更佳,可显著改善患者 KPS 评分^[37];刘东通过艾迪联合 TACE 治疗原发性肝癌患者的临床研究发现,艾迪可以提高患者生存质量及生活质量(QOL)评分^[38];祝永福以艾迪联合 SOX 化疗方案治疗晚期胃癌患者,可以改善患者生活质量核心问卷(QLQ-C30)评分。

艾迪联合治疗消化系统肿瘤除了可以提高患者生存质量外,还能够减轻由放疗、化疗引起的胃肠道反应,骨髓抑制、神经毒性、过敏反应、肾毒性、肝毒性、静脉炎、脱发等不良反应^[39-40]。无进展生存期(PFS)是指肿瘤患者从接受治疗开始,到出现疾病进展或者因为任何原因导致死亡的时间;中位生存期(MST)指的是累积生存率为 0.5 时所对应的生存时间,表示有且只有 50%的个体可以活过这个时间。PFS 反应了肿瘤的增长,而肿瘤的增长在很大程度上是造成肿瘤相关死亡的原因;MST 反应了肿瘤患者的生存时间,是肿瘤患者的总体疗效的重要反应指标之一。研究发现艾迪可以提高患者的临床安全性和延长 PFS 及 MST。陶海云采用艾迪联合 TACE 治疗原发性肝癌,可将患者的 PFS 延长至 9.5 个月^[41];刘威^[42]采用艾迪联合 FOLFOX4 化疗方案治疗复发性晚期大肠癌患者,治疗 2 个周期后,患者 MST 为 15.6 个月,而单纯采用 FOLFOX4 化疗方案的患者 MST 为 14.9 个月。综上可知,艾迪联合治疗消化系统肿瘤主要的优势体现在提高生存质量、减轻不良反应以及延长生存期上。

3 艾迪联合治疗消化系统肿瘤的作用机制

艾迪联合治疗消化系统肿瘤疗效及优势均已得到证实,进一步研究其作用机制将有利于更好地指导临床诊疗工作。目前已发现的分子机制包括:抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡、诱导自噬、增强免疫、逆转肿瘤耐药及抑制血管新生等。

3.1 抑制肿瘤细胞增殖 肿瘤细胞比正常细胞拥有更快的增殖速率,因此抑制肿瘤细胞增殖是抗肿瘤的重要机制之一。研究发现,组蛋白甲基转移酶同源序列 2 增强子(EZH2)可促进肿瘤细胞增殖^[43];蛋白

磷酸酶 2A 抑制剂-2(I2PP2A)通过基质金属蛋白酶-9(MMP-9)途径促使胃癌细胞增殖;蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 13 型(PTPN13)在胃癌组织、胃癌细胞中具有肿瘤抑制作用^[44];三基序蛋白 28(TRIM28)在胃癌组织中的表达量高于癌旁正常组织,在胃癌细胞增殖过程中扮演重要角色,由此可见,EZH2、I2PP2A、PTPN13、TRIM28 均与肿瘤细胞的增殖息息相关。在一项艾迪注射液联合紫杉醇及铂类治疗晚期胃癌患者的研究中证实^[45],采用紫杉醇及铂类治疗可以有效地抑制患者腹水中 EZH2、I2PP2A 的 mRNA 表达量,增加 PTPN13、TRIM28 的 mRNA 表达量,加用艾迪注射液后,上述指标的改善程度更佳。还有研究^[46]发现艾迪注射液能够抑制食管癌 Eca-109 细胞增殖并呈现出明显的剂量依赖性。在针对艾迪注射液有效成分的分析中,刺五加叶皂苷对裸鼠食管癌移植瘤有明显的抗增殖作用及诱导凋亡作用^[45]。形态学染色检测证实了去甲斑蝥素对人早幼粒白血病细胞株(HL-60)细胞增殖具有抑制作用^[47]。

3.2 促进肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是受基因调控的一种细胞主动的自杀形式,机体细胞的数量取决于细胞增殖和凋亡之间的动态平衡,肿瘤的发生发展与这种平衡发生破坏密切相关,因此诱导肿瘤细胞凋亡是抗肿瘤治疗中十分关键的一个环节。B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)基因家族中的 Bcl-xl 在调节细胞凋亡中扮演重要角色,bax 则是 Bcl-2R 高度同源的基因,能促进多种肿瘤细胞的凋亡。现代药理研究发现,刺五加皂苷、去甲斑蝥素等艾迪注射液的有效成分均能诱导肿瘤细胞发生凋亡^[48-49]。有研究^[46]证实,艾迪注射液与顺铂联合使用可以有效减少 Bcl-xl mRNA 的表达量,增加 Bax mRNA 的表达量,从而促进了肿瘤细胞的凋亡。核因子 κ B(NF- κ B)是细胞凋亡和增殖的重要调节因子,在肿瘤细胞凋亡的调控中起关键性作用,抑制肿瘤细胞 NF- κ B 的活性可引起肿瘤细胞凋亡,从而抑制肿瘤细胞的生长^[50]。在术前给予艾迪注射液治疗食管鳞状细胞癌患者的研究中发现艾迪注射液可以通过抑制 NF- κ B 的活化,下调 Bcl-2 蛋白的阳性表达,诱导肿瘤细胞凋亡^[51]。还有研究表明^[52]艾迪注射液可以通过抑制患者 IGF-1,从而发挥促进食管癌细胞凋亡的作用。

3.3 调节肿瘤细胞自噬 自噬是一个吞噬自身细胞质蛋白或细胞器并使其包被进入囊泡,再与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解其所包裹的内容物的过程。自噬是一种程序性细胞死亡,其对肿瘤所起的作用是正面还是负面的尚未完全阐明。自噬基因

Beclin1 在胃癌组织中的表达量与癌旁组织相比显著下调,说明该基因对胃癌的进展发挥负调控作用。LC3 参与自噬体的形成,既往研究显示其在胃癌组织中的表达量显著高于癌旁组织^[53]。一项针对晚期胃癌患者的研究^[45]表明艾迪注射液可以增加 Beclin1 mRNA 表达量,减少 LC3 mRNA 表达量,从而调节胃癌细胞的自噬活性,抑制胃癌细胞生长。

3.4 抑制肿瘤细胞侵袭 肿瘤细胞侵袭是指恶性肿瘤细胞从其起源部位沿组织间隙向周围组织浸润的过程。上皮间质转化指上皮到间质细胞的转化,它赋予细胞转移和入侵的能力。E-钙黏蛋白(E-cadherin)是钙黏素超家族中的一员,它的表达降低会造成组织细胞间的黏附力下降,且增加细胞的活动能力,造成肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[54]。波形蛋白(Vimentin)是间质细胞表达的一种Ⅲ型中间丝,是间质细胞骨架的重要组成部分,在保持细胞完整性方面发挥重要作用,常用作间质细胞的标记物。转化生长因子 β (TGF- β)的高表达能促进上皮-间质转化的发生^[55]。研究发现,艾迪可以增加大肠癌 SW620 细胞的 E-cadherin 表达量,减少 Vimentin、TGF- β 的表达,从而逆转大肠癌 SW620 上皮细胞向间质细胞的转化,抑制大肠癌 SW620 细胞的侵袭^[56]。在另一项研究中也证实了艾迪注射液可以通过降低血清 TGF- β 1 水平抑制肿瘤细胞侵袭,控制肿瘤恶化、提高抗肿瘤效果^[52]。除此之外,半乳糖凝集素 1(Gal-1)、人类血小板抗原 1(HPA-1)、肿瘤转移基因 1(MTA1)、人滋养细胞表面抗原(TROP2)、SOX7、黏结合蛋白多糖-1(Syndecan-1)指标也与肿瘤细胞的侵袭相关。艾迪注射液可以降低晚期胃癌患者癌性腹水中 Gal-1、HPA-1、MTA1、TROP2 mRNA 的表达量,增加 SOX7、Syndecan-1 mRNA 的表达量,从而抑制胃癌细胞的侵袭活性、降低肿瘤恶性程度^[45]。

3.5 增强免疫功能,避免免疫逃逸 恶性肿瘤患者机体免疫功能都有不同程度的缺陷,并对肿瘤的发生、发展、疗效及预后有直接影响。T 细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺)可以反映出机体免疫状态,CD4⁺、CD8⁺参与机体的 T 细胞免疫应答,CD4⁺/CD8⁺比值越高,提示肿瘤患者的细胞免疫功能越强^[57]。采用艾迪注射液联合 FOLFOX4 方案治疗晚期大肠癌患者,可以下调 CD8⁺ T 细胞,上调 CD4⁺/CD8⁺比值,促进细胞免疫功能的恢复^[58]。调节性 T 细胞(Treg)的主要功能是抑制自身反应性 T 细胞的活化和功能,调节机体对抗原的免疫应答,从而使机体避免发生自身免疫病^[59]。Treg 介导的免疫抑制是肿瘤产生免疫逃逸的

重要因素,其分泌的白细胞介素 10(IL-10)、TGF- β 等细胞因子可造成机体免疫内环境的改变,促使肿瘤细胞极易逃脱免疫监视,最终导致肿瘤的发生和转移。艾迪注射液可以增加晚期大肠癌患者外周血中 Treg 细胞比值,下调 TGF- β 、白细胞介素 6(IL-6)、IL-10 的含量,从而调节其免疫功能,避免免疫逃逸^[33]。艾迪注射液能增强机体免疫功能,可能与其中的黄芪和黄芪多糖可提高机体 B 细胞及 T 细胞功能,增强人体免疫力作用有关^[60-61]。研究发现艾迪注射液的组成药物刺五加含有多种刺五加皂苷和刺五加多糖,具有升高白细胞,提高机体对应激、中毒等非特异性损害的适应能力^[62-63]。

3.6 逆转肿瘤耐药及抑制血管新生 肿瘤细胞内酶系统的改变是肿瘤细胞出现耐药性的原因之一,谷胱甘肽-S-转移酶(GSTs)是一种Ⅱ相代谢酶,是细胞抗损伤、抗癌变的解毒酶系统^[64]。谷胱甘肽 S 转移酶- π (GST- π)属于 GSTs 家族中的一员,在细胞解毒方面起着关键作用。GST- π 可使抗肿瘤药物转化、代谢加快,细胞内有效药物浓度持续时间缩短,使药物在靶部位的积蓄量迅速减少,降低药效。艾迪注射液可通过下调肝癌组织中 GSTs 活性以及 GST- π 的表达,进而逆转肿瘤细胞耐药性^[65]。此外,艾迪注射液还可通过下调多药耐药相关蛋白 1(MRP1)、P 糖蛋白(P-gp)的表达,减少细胞对化疗药物的外排,增加细胞内药物浓度,进而逆转肝癌细胞的多药耐药性^[66]。

抑制肿瘤血管新生也是抑制肿瘤细胞生长的重要机制之一。Folkman^[67]于 1971 年首次提出了肿瘤生长依赖血管生成这一假说,认为 VEGF 参与肿瘤血管新生过程,与肿瘤的生长转移密切相关^[68]。研究显示艾迪辅助治疗能显著降低血清 VEGF 的表达水平,改善肝癌患者的临床疗效与生活质量^[69]。微血管密度(MVD)是目前评定肿瘤血管生成状态的金标准,能反映肿瘤组织准确的血管生成数目,获得正确评价肿瘤血管的生成能力。研究发现使用艾迪治疗食管癌患者,VEGF 和 MVD 均低于对照组,证实艾迪对于肿瘤新生血管具有抑制作用^[70]。

4 讨论

综上所述,艾迪联合治疗消化系统肿瘤时,联合的治疗方法有化疗、放疗、物理治疗、靶向制剂、中药制剂等,其中应用最多的是化疗,如联合 FOLFOX 方案、SOX 方案等。艾迪联合治疗消化系统肿瘤的临床优势主要体现在提高生存质量, KPS

评分、QOL 评分和 QLQ-C30 评分；减轻骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应(毒副作用)；延长患者无进展生存期和中位生存期等方面。其中报道最多的当属减轻不良反应，由此体现了中医药治疗消化系统肿瘤的特色。艾迪联合治疗消化系统肿瘤的机制涉及到抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡、诱导自噬，增强免疫、逆转肿瘤耐药等。目前艾迪联合治疗消化系统肿瘤的方案众多，也确有疗效，但艾迪的用量以及联合的治疗方案缺乏一个规范化的标准，且治疗机制尚未完全阐述清晰。因此，应当进一步优化及规范艾迪联合治疗的方案，从分子调节及肿瘤发生发展的角度深入研究治疗机制，为艾迪抗肿瘤的临床及科研工作提供参考。

参考文献:

- [1] ARENDS M J, FUKAYAMA M, KLIMSTRA D S, et al. WHO classification of tumours of the digestive system[M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2019: 1-635.
- [2] 梁文全, 陈凛, 郝洪庆, 等. 紫草素在消化系统肿瘤中的抗癌机制研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(15): 2964, 2977-2980.
- [3] 赵智宏, 彭万枫. 第二十九届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集[C]. 成都: 中国中西医结合学会, 2017.
- [4] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 消化道恶性肿瘤合理用药指南[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(9): 5-54.
- [5] 田劭丹, 陈信义. 中医药治疗恶性肿瘤特色与优势[J]. 现代中医临床, 2019, 26(2): 8-17.
- [6] 吕菁菁. 艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(2): 219-221.
- [7] 徐建林, 陆为民. 艾迪注射液联合SOX方案化疗对中晚期胃癌患者生存期及临床受益的影响[J]. 中药材, 2017, 40(5): 1221-1224.
- [8] 高天朋. 艾迪注射液联合FOLFOX6化疗对Ⅲ~Ⅳ期胃癌患者疾病控制率及KPS评分的影响[J]. 河南医学研究, 2019, 28(20): 3686-3687.
- [9] 刘红波, 赵飞, 胡彦峰, 等. 艾迪注射液联合FOLFOX4方案化疗治疗胃癌术后复发32例[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2017, 23(2): 165-167.
- [10] 梁汉霖, 彭杰文, 魏莹. 艾迪注射液联合顺铂、5-氟尿嘧啶治疗胃癌的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(14): 96-97.
- [11] 李永浩. 加味异功散方联合艾迪注射液治疗中晚期胃癌临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(6): 35-38.
- [12] 马荣, 徐海峰, 范庆寅, 等. 艾迪注射液联合扶正益气汤对中晚期胃癌的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(78): 155, 162.
- [13] 潘放, 邓毅. 艾迪注射液联合肠内营养混悬液(TPF)治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(4): 506-508.
- [14] JOHNSON B W, WRIGHT G P. Regional therapies for the treatment of primary and metastatic hepatic tumors: a disease-based review of techniques and critical appraisal of current evidence[J]. Am J Surg, 2019, 217(3): 541-545.
- [15] 刘东, 张罡, 沈忠培, 等. 艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者的临床疗效、血管生长因子及细胞免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(23): 1770-1775.
- [16] SHEN Z J, GU W Z, CHENG H B, et al. Effect of Aidi injection plus transarterial chemoembolization on primary hepatic carcinoma: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Tradit Chin Med, 2017, 37(5): 567-587.
- [17] 张琪. 艾迪注射液联合XELOX化疗方案对原发性肝癌患者血清AFP、CEA水平变化的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(21): 3398-3400.
- [18] 杨斌峰. 艾迪注射液联合HLF化疗方案治疗肝癌疗效分析[J]. 世界复合医学, 2018, 4(3): 51-53.
- [19] 何慧晶, 曾真. 艾迪注射液+FOLFOX4化疗治疗原发性肝癌的疗效评价[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(72): 53.
- [20] 侯艳林. 艾迪注射液联合CAFI化疗方案对原发性肝癌患者KPS评分及肿瘤疾病控制率的影响[J]. 北方药学, 2018, 15(7): 56-57.
- [21] STRUNK H M, HENSELER J, RAUCH M, et al. Clinical use of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for tumor and pain reduction in advanced pancreatic cancer[J]. Pubmed, 2016, 188(7): 662-670.
- [22] 苏静, 薛凌飞, 胡红超. 高强聚焦刀联合艾迪注射液治疗晚期原发性肝癌的临床观察[J]. 中国医学创新, 2015, 12(23): 119-121.
- [23] 李永标, 覃文办, 周奉辉, 等. 艾迪注射液联合体外高频热疗治疗晚期原发性肝癌81例[J]. 实用中西医结合临床, 2010, 10(5): 68-69.
- [24] AMERSI F F, MCEL RATH-GARZA A, AHMAD A, et al. Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors [J]. Arch Surg, 2006, 141(6): 581-586.
- [25] 楼海舟, 潘宏铭, 金伟, 等. 艾迪注射液联合冷循环射频消融术治疗肝癌的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(5): 393-395.
- [26] 曹梦园. 艾迪注射液联合亚硝酸注射液治疗晚期原发性肝癌的疗效观察[J]. 当代医学, 2013, 19(17): 132-134.
- [27] 丁权, 王峰. 艾迪注射液联合GLF化疗方案对晚期食管癌老年患者的疗效分析[J]. 河南医学研究, 2017, 26(22): 4093-4094.
- [28] 周世繁, 郭志忠, 周超峰, 等. 艾迪注射液联合替吉奥+奥沙利铂化对晚期食管癌患者疾病控制率及血清IGF-1水平的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(5): 572, 574.
- [29] 徐黎明. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期食管癌的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(76): 68, 70.
- [30] 郭燕春, 王旬果, 陈少平, 等. 艾迪注射液联合三维适形放疗治疗中晚期食管癌50例[J]. 陕西中医, 2014, 35(5): 524-525.
- [31] 吴陈宾, 吴金通, 彭俊英, 等. 艾迪注射液联合热疗在老年中晚期食管癌放疗中的疗效及生活质量观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(12): 135-138.
- [32] XU H, HUANG X, LI Y, et al. A clinical study on safety and

- efficacy of aidi injection combined with chemotherapy[J]. Asian Pac J Cancer Pre, 2011, 12(9): 2233.
- [33] 农巧红. 艾迪注射液联合FOLFIRI方案改善晚期大肠癌免疫功能研究[J]. 吉林医学, 2015, 36(10): 2045-2047.
- [34] 王辉, 谢荣俊, 李峰, 等. 艾迪注射液联合CapeOx化疗方案治疗中晚期结肠癌的临床疗效[J]. 蛇志, 2018, 30(2): 226-228.
- [35] 葛洋, 刘宝林. 艾迪注射液联合雷替曲塞治疗晚期结肠癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(11): 2203-2206.
- [36] 王媛媛, 贾巧. 艾迪注射液联合金水宝胶囊治疗肠癌120例的观察和护理[J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(8): 152.
- [37] 吴敏慧, 姚俊涛, 王玉珍. 艾迪注射液治疗晚期消化系统肿瘤的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2005, 13(3): 416-417.
- [38] 刘东, 张罡, 沈忠培, 等. 艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者的临床疗效、血管生长因子及细胞免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(23): 1770-1775.
- [39] 曹军. 艾迪注射液联合FOLFOX4化疗方案治疗晚期胃癌的效果观察[J]. 中国民康医学, 2019, 31(1): 50-51.
- [40] 樊松, 彭丽华. 艾迪注射液联合FOLFOX-4方案治疗晚期结直肠癌的临床观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17(24): 76.
- [41] 陶海云, 万里新, 魏光敏, 等. 艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(7): 1157-1160.
- [42] 刘威, 钟小溱, 王科明, 等. 艾迪注射液联合FOLFOX4方案治疗复发转移性大肠癌的疗效观察[J]. 中国医药导报, 2012, 9(34): 80-82.
- [43] WANG Z Q, CAI Q, HU L, et al. Long noncoding RNA UCA1 induced by SP1 promotes cell proliferation via recruiting EZH2 and activating AKT pathway in gastric cancer[J]. Cell Death & Disease, 2017, 8(6): e2839.
- [44] LIM B, KIM C, KIM J H, et al. Genetic alterations and their clinical implications in gastric cancer peritoneal carcinomatosis revealed by whole-exome sequencing of malignant ascites[J]. Oncotarget, 2016, 7(7): 8055-8066.
- [45] 杨帆, 王晓华. 艾迪注射液联合紫杉醇及铂类为对晚期胃癌患者癌性腹水中恶性分子表达量的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(18): 2542-2545.
- [46] 卢宏达, 冯琼, 雷章, 等. 艾迪联合顺铂对食管癌Eca-109细胞增殖和凋亡及相关基因表达的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(15): 1217-1221.
- [47] 刘晓兰, 陈家旭, 刘燕, 等. 去甲斑蝥素诱导HL60细胞凋亡的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 42(4): 35-38.
- [48] 李颖璐, 王留兴, 樊青霞, 等. 刺五加叶皂甙在EC9706裸鼠模型中的抑瘤作用[J]. 山东医药, 2008, 52(9): 49-50.
- [49] 颜道宇, 郑典鹏, 高维鸿, 等. 去甲斑蝥素诱导肿瘤干细胞凋亡作用研究[J]. 中草药, 2017, 48(11): 2237-2241.
- [50] 李琦, 于颖彦, 纪玉宝, 等. 胃癌细胞株核因子 κ B组成性激活对细胞增殖的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2004, 7(6): 488-491.
- [51] 王剑蓉, 赖仁胜. Bel-2和Bax及NF- κ B在艾迪注射液诱导食管癌凋亡中的作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(5): 54-56.
- [52] 周世繁, 郭志忠, 周超峰, 等. 艾迪注射液联合替吉奥+奥沙利铂对晚期食管癌患者疾病控制率及血清IGF-1水平的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(5): 572, 574.
- [53] MASUDA G, YASHIRO M, KITAYAMA K, et al. Clinicopathological correlations of autophagy-related proteins LC3, Beclin 1 and p62 in gastric cancer[J]. Anticancer Research, 2016, 36(1): 129.
- [54] 于秀文, 荣玮, 徐凤琳, 等. 粘蛋白和上皮钙粘附蛋白在结直肠癌肿瘤组织中的表达及其意义[J]. 癌症, 2007, 26(11): 1204-1210.
- [55] 马艳, 刘虹, 张浩, 等. TGF- β 信号通路调控乳腺癌上皮-间质转化的研究进展[J]. 药理学, 2015, 50(04): 385-392.
- [56] 张俊华, 张银旭, 左腾, 等. 艾迪注射液对大肠癌细胞的生长抑制作用观察及相关机制探讨[J]. 山东医药, 2011, 51(50): 46-48.
- [57] 张泉, 邱思芳, 赵逵, 等. 结直肠癌及腺瘤患者CD4⁺、CD8⁺和CD28⁺T淋巴细胞的亚群变化及临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(8): 577-583.
- [58] 海艳洁, 鞠宝玲, 杜萍, 等. 艾迪联合化疗对晚期大肠癌患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 中国药师, 2011, 14(11): 1634-1636.
- [59] 肖文璐, 蒋敬庭, 卢斌峰. 调节性T细胞在肿瘤免疫中作用机制及治疗新策略的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(12): 1387-1391.
- [60] 秦书敏, 林静瑜, 黄可儿. 黄芪的免疫调节作用研究概述[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 699-702.
- [61] 李钦, 胡继宏, 高博, 等. 黄芪多糖在免疫调节方面的最新研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 199-206.
- [62] 张娜. 刺五加多糖的免疫调节及对免疫性肝损伤的保护作用研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [63] 张旭东, 马杰, 张彬. 刺五加的药理作用研究概况[J]. 河北中医药学报, 2007(3): 45-46.
- [64] 王沛, 李晓天, 张莉蓉. miRNAs对药物代谢酶的转录后调控[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(8): 1037-1040.
- [65] 陆苑, 潘洁, 杨淑婷, 等. 艾迪注射液对肝癌大鼠谷胱甘肽-S-转移酶的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(8): 1170-1174.
- [66] 喻贡金, 李红霞, 喻超, 等. 艾迪注射液对人肝癌细胞株多药耐药性的逆转作用[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(7): 759-762, 771.
- [67] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implication[J]. N Engl J Med, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [68] 戴俊. miR-125a-5p通过靶向调控VEGF-A影响胃癌血管新生的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [69] 黄莉, 张娟. 艾迪注射液对肝癌患者血清ICAM-1、VEGF的影响及临床疗效分析[J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(1): 27-29.
- [70] 施庆彤, 吴鸿雁, 曹彬. 艾迪注射液对食管癌VEGF表达和MVD的影响[J]. 江苏医药, 2014, 40(13): 1545-1547.

(编辑: 沈崇坤)